

NEIVA CRISTINA LUBI

**DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA LÍQUIDA
DE USO ORAL, ISENTA DE AÇÚCAR COM EXTRATO
FLUÍDO DE GUACO (*Mikania glomerata Sprengel*,
Asteraceae), PARA AFECÇÕES DO
APARELHO RESPIRATÓRIO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas - Área Insumos, Medicamentos e
Correlatos do Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mayumi Eliza Otsuka Sato

CURITIBA
JUNHO 2002


“Desenvolvimento de forma farmacêutica líquida de uso oral, isenta de açúcar com extrato fluído de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel, Asteraceae), para afecções do aparelho respiratório”.

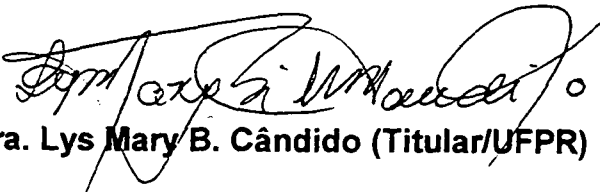
por

NEIVA CRISTINA LUBI

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de mestre no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, pela Comissão formada pelos Professores


Prof.ª Dra. Mayumi Elisa Sato (Orientadora/Presidente)


Prof. Dr. Carlos Cecy (Titular/PUC-PR)


Prof.ª Dra. Lys Mary B. Cândido (Titular/UFPR)

Curitiba, 19 de junho de 2002

Dedico este trabalho aos meus familiares em especial à minha mãe Eleonora Binder Lubi a quem eu admiro.

À minha orientadora Professora Dra. Mayumi Elisa Otsuka Sato pela determinação e carinho.

AGRADECIMENTOS

A Heliane Monteiro Maieves pela contribuição na correção do trabalho.

A aluna bolsista de Iniciação Científica Fernanda Gaensly pela ajuda no preparo das amostras e análises.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná pela oportunidade de realizar este curso.

A todos que de alguma forma colaboraram direta e indiretamente para a execução deste trabalho, muito obrigado.

A Santa Rita de Cássia.

A Deus.

"Todas as coisas são difíceis antes de se tornarem fáceis."

Thomas Fuller, clérigo britânico

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 OBJETIVO GERAL	6
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
3.1 <i>Mikania glomerata</i> Spreng., Asteraceae (GUACO).....	7
3.2 RELAÇÃO ENTRE AS FORMAS FARMACÊUTICAS E O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS.....	9
3.3 ESTUDO DAS MATÉRIAS-PRIMAS UTILIZADAS NESTE TRABALHO.....	13
3.3.1 Carboximetilcelulose sódica (CMC)	13
3.3.2 Goma xantana	14
3.3.3 Natrosol 250 HHR® (Hidroxietilcelulose)	15
3.3.4 Alginato de sódio	17
3.3.5 Coadjuvantes técnicos.....	17
3.3.5.1 Glicerina	17
3.3.5.2 Propilenoglicol	18
3.3.5.3 Metilparabeno (Nipagin®).....	18
3.3.5.4 Sacarina sódica	18
3.3.5.5 Sorbitol	19
3.3.5.6 Mentol e essência de baunilha	19
3.3.5.7 Álcool etílico.....	19
3.4 VISCOSIDADE	19
3.5 COMPORTAMENTO REOLÓGICO	20
3.5.1 Comportamento reológico do tipo newtoniano	21
3.5.2 Comportamento reológico do tipo não newtoniano	21
3.5.2.1 Sistemas independentes do tempo	21

3.5.2.2	Sistemas não newtonianos dependentes do tempo	23
3.6	ESTUDO DE ESTABILIDADE.....	24
3.6.1	Ciclo de temperaturas.....	25
3.7	PRODUÇÃO INDUSTRIAL DE FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS	26
4	MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1	MATERIAL	26
4.1.1	Equipamentos.....	26
4.1.2	Materiais de laboratório	27
4.1.3	Polímeros utilizados.....	27
4.1.4	Coadjuvantes farmacotécnicos.....	27
4.1.5	Fitoterápico.....	27
4.2	MÉTODO	28
4.2.1	Desenvolvimento das formulações.....	28
4.2.2	Desenvolvimento das dispersões dos polímeros em água sem e com extrato fluido de guaco	29
4.2.3	Verificação da viscosidade e estudo reológico das formulações e dispersões em água.....	29
4.2.4	Verificação do pH	30
4.2.5	Características organolépticas.....	30
4.2.6	Avaliação do comportamento reológico.....	30
4.2.7	Análise da estabilidade acelerada	30
4.2.8	Estudo comparativo entre as formulações desenvolvidas e os produtos comerciais.....	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1	AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO REOLÓGICO	32
5.1.1	Carboximetilcelulose sódica, Média Viscosidade (CMC)	32
5.1.2	Goma xantana	34
5.1.3	Hidroxietilcelulose (Natrosol 250HHR®)	36
5.1.4	Alginato de sódio	38
5.2	ESTUDO DA REOLOGIA DAS FORMULAÇÕES	41
5.2.1	Carboximetilcelulose sódica, média viscosidade (CMC).....	41
5.2.2	Goma xantana	43
5.2.3	Hidroxietilcelulose (Natrosol 250 HHR®).....	45

5.2.4 Alginato de Sódio	47
5.3 ESTUDO DA ESTABILIDADE ACELERADA.....	48
5.3.1 ESTUDO DA ESTABILIDADE ACELERADA	
5.3.1.1 Carboximetilcelulose sódica (Média Viscosidade) CMC	49
5.3.1.2 Goma xantana	
5.3.1.3 Natrosol	
5.3.1.4 Alginato de sódio	
5.2 Estudo da Estabilidade Acelerada nos Ciclo de Temperaturas	54
5.4. ESTUDO ORGANOLÉPTICO DAS FORMULAÇÕES.....	56
5.5 ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS E OS PRODUTOS COMERCIAIS	57
5.5.1 Comparação da Reologia das Formulações Desenvolvidas com Produtos Comerciais	57
5.5.1.1 Carboximetilcelulose sódica (média viscosidade).....	57
5.5.1.2 Goma xantana	59
5.5.1.3 Hidroxietilcelulose (Natrosol 250HHR®)	61
5.5.1.4 Alginato de sódio	63
5.5.2 Comparação do pH entre as Formulações Desenvolvidas com os Produtos Comerciais, Xarope de Guaco com Açúcar Invertido	65
5.6. ESTUDO DA VARIAÇÃO DO pH DAS DISPERSÕES EM ÁGUA E NAS FORMULAÇÕES UTILIZANDO POLÍMEROS COM SUAS RESPECTIVAS CONCENTRAÇÕES: CMC A 1,5%, NATROSOL 250 HHR® A 0,5% E ALGINATO DE SÓDIO A 1,0%	66
REFERÊNCIAS	69

LISTA DE FIGURAS

1 - REOGRAMA CORRESPONDENTE A FLUIDOS NEWTONIANOS E NÃO NEWTONIANOS	23
2 - VISCOSIDADE DE DIFERENTES FLUIDOS	24
3 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	32
4 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	33
5 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	35
6 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	35
7 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE NATROSOL 250 HHR ® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	37
8 - VALORES DA VISCOSIDADE DA DISPERSÃO COM NATROSOL 250HHR ® SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	37
9 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM ADIÇÃO DE EXTRATO FLUIDO DE GUACO	39
10 - VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	40
11 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	41
12 - VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	42
13 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	43
14 - VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	44
15 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	45
16 - VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	46
17 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	47
18 - VISCOSIDADE DA FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	48
19 - DISPERSÃO DOS VALORES pH, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, CMC	49

20 - DISPERSÃO DOS VALORES DA VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, CMC	50
21 - DISPERSÃO DO pH, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, GOMA XANTANA	51
22 - DISPERSÃO DA VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, GOMA XANTANA	51
23 - DISPERSÃO DO pH, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, NATROSOL.....	52
24 - DISPERSÃO DA VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, NATROSOL.....	52
25 - VARIAÇÃO DO pH, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, ALGINATO DE SÓDIO.....	53
26 - VARIAÇÃO DA VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, ALGINATO DE SÓDIO.....	54
27 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES: COM CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA E EXTRATO FLUIDO DE GUACO	57
28 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®	58
29 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM CARBOXIMETILCELULOSE E EXTRATO FLUIDO	58
30 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®.....	58
31 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA E EXTRATO FLUIDO DE GUACO.....	59
32 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®	59
33 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA E EXTRATO FLUIDO DE GUACO.....	60
34 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®.....	60
35 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® E EXTRATO FLUIDO DE GUACO	61
36 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®	61
37 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES: NATROSOL 250 HHR® E EXTRATO FLUIDO DE GUACO	62
38 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®.....	62

39 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO E EXTRATO FLUIDO DE GUACO.....	63
40 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®	63
41 - REPRESENTA OS VALORES DE VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES: ALGINATO DE SÓDIO E EXTRATO FLUIDO DE GUACO.....	64
42 - REPRESENTA OS VALORES DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®.....	64

LISTA DE TABELAS

1 - VISCOSIDADE DAS SOLUÇÕES DE CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA A 25°C	14
2 - VISCOSIDADE APARENTE DA DISPERSÃO DE NATROSOL 250HHR® (AQUALON) EM DIFERENTES GRAUS	16
3 - VISCOSIDADE ABSOLUTA DE ALGUNS LÍQUIDOS NEWTONIANOS	21
4 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO AQUOSA DA CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	32
5 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	33
6 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	34
7 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	35
8 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE NATROSOL 250 HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	36
9 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	37
10 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	38
11 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	39
12 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES SEM E COM CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	41
13 - VALORES DE VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	42
14 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	43
15 - VALORES DE VISCOSIDADES DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	44
16 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	45
17 - VALORES DE VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	45
18 - COMPORTAMENTO REOLOGICO DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	47

19 - VALORES DE VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO COM E SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	47
20 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA NAS CONDIÇÕES AMBIENTAIS, CMC	49
21 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, GOMA XANTANA	50
22 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE, ESTUDO ACELERADO, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, NATROSOL.....	52
23 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, ALGINATO DE SÓDIO.....	53
24 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA, MÉDIA VISCOSIDADE, CMC COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO.....	54
25 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO.....	55
26 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL HHR 250® COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	55
27 - VALORES DE pH DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO A 1,0% COM ADIÇÃO DE 10% DE EXTRATO FLUIDO DE GUACO	55
28 - CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES COM CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA	56
29 - CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA	56
30 - CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL COM ADIÇÃO DE EXTRATO FLUIDO DE GUACO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA	56
31 - CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA	56
32 - VALORES DE pH DAS FORMULAÇÕES.....	65
33 - VALOR DE pH OBTIDO NAS DISPERSÕES DOS POLÍMEROS SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO.....	66
34 - VALOR DE pH OBTIDO NAS FORMULAÇÕES COM DIFERENTES POLÍMEROS SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	66

RESUMO

O guaco, *Mikania glomerata* Sprengel, Asteraceae é tradicionalmente empregada como antitussígeno na forma de infusão, extrato fluido, tintura e xarope. Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma forma farmacêutica líquida isenta de açúcar, veiculando o extrato fluido de guaco, como substituto do xarope de guaco para pessoas que, por alguma restrição, não possam ingerir substâncias glicogênicas, componentes dos xaropes em geral. Primeiramente, desenvolveu-se uma formulação líquida, na qual definiram-se as concentrações de conservantes, agentes umectantes, edulcorantes e flavorizantes. Posteriormente, testaram-se polímeros espessantes usuais em processos tecnológicos para reproduzir a viscosidade fornecida pelos xaropes, característica importante para facilitar a administração desta. Avaliou-se o comportamento reológico das dispersões poliméricas em água sem e com adição do extrato fluido de guaco, a variabilidade do pH e a estabilidade acelerada e comparou-se as formulações desenvolvidas com produtos comerciais líquidos utilizados nas afecções do aparelho respiratório. Quanto ao comportamento reológico, verificou-se que tanto as dispersões quanto as formulações, apresentaram um comportamento reológico não newtoniano, ressaltando-se que as desenvolvidas com alginato de sódio apresentaram um comportamento do tipo plástico de Bingham que são fluidos não newtonianos mas que comportam-se como fluidos newtonianos quando submetidos ao gradiente de cisalhamento. Em relação ao estudo de estabilidade, as formulações não apresentaram alterações significativas quanto ao pH durante o armazenamento, mas alterações na viscosidade. Comparando-se a reologia das formulações com a dos produtos comerciais, verificou-se que as desenvolvidas com alginato de sódio a 1, 0% e as com carboximetilcelulose sódica (média viscosidade) foram as que mais se aproximaram dos produtos comerciais, embora os valores de viscosidade tenham sido mais baixos.

ABSTRACT

Guaco, *Mikania glomerata* Sprengel, Asteraceae is traditionally used as an anti-coughing (*expectorant*) medicine and can be prepared as infusion, fluidextract, tincture or syrup. The present work aims at developing a no-sugar liquid pharmaceutical formula by using the guaco fluidextract to replace the guaco syrup. It will be addressed to people who cannot take products, containing sugars, as most of the syrups do. First, we developed a liquid formula in which we defined the concentrations of preservatives, humectant agents, edulcorants and flavor enhancers. Afterwards, to facilitate the liquid formula ingestion we tested thickening polymers usually used in technological processes to produce the same viscosity provided by syrups. Then, we assessed the rheologic behavior of polymer dispersions in water by adding the guaco fluidextract and without adding it, pH variability and accelerated stability. After that, we compared it to the commercial liquid product formulas used for diseases affecting the respiratory system. Concerning the rheologic behavior we noticed that dispersions as well as formulations showed a non-Newtonian rheologic behavior. We would like to highlight that dispersions developed with sodium alginate show a Bingham plastic behavior, which are non-Newtonian fluids but behave as they were Newtonian fluids when subjected to the gradient *shearing*. Concerning the stability study, the formulations show no significant pH changes during the storage period, but on the other hand showed viscosity changes. When comparing the formulation rheologies to the commercial product rheologies, we noticed that those developed with 1,0% sodium alginate and those developed with sodium carboxymethylcelluloses (average viscosity) were more similar to commercial products, although they had a lower viscosity value.

1 INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas desempenham um papel fundamental no processo terapêutico, pois permitem que os fármacos sejam administrados pela via e na dosagem correta, atingindo o sítio de ação farmacológica para produzir o efeito desejado FUCHS e WANNMACHER, 1998.

A elaboração de uma forma farmacêutica é realizada através da combinação de um ou mais fármacos com agentes não medicinais, denominados excipientes (GENNARO, 1995; ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2001). Sendo que estes excipientes farmacêuticos, solubilizam, suspendem, espessam, diluem, emulsificam, estabilizam, conservam, colore e flavorizam, possibilitando desta forma, a obtenção de medicamentos estáveis, eficazes e atraentes (ALLEN, 1998; PRISTA; ALVES; POPOVICH 1990; ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2001).

Para o desenvolvimento das formas farmacêuticas, é necessário o conhecimento das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas de todos os fármacos e das matérias-primas empregadas na elaboração do produto, assim como a anatomia fisiológica do local de administração e absorção (ANSEL et al., 1995; BURI, 1999; PRISTA et al., 1992). Além disso, alguns autores enfatizam a importância da compatibilidade entre os fármacos e excipientes para originar produtos estáveis (ALLEN, 1998; ANSEL et al., 1995; PRISTA et al., 1992).

CARSTENSEN (1995), sugere estudos nas diversas etapas de desenvolvimento de produtos farmacêuticos, como: a) estudos de pré-formulação, b) formulação pré-clínica e c) monitoramento pós comercialização. Todos os parâmetros analisados, devem ser de acordo com a forma farmacêutica desenvolvida.

A formulação que atingir todos os parâmetros de qualidade é selecionada e representa a fórmula padrão (LE BLANC, 1999).

As formas farmacêuticas líquidas, de uso oral, juntamente com os comprimidos e cápsulas, são as mais aceitas pelos pacientes para administração de fármacos destinados ao uso sistêmico. Apresentam boa biodisponibilidade e são as principais formas para a administração em crianças, lactentes e idosos com dificuldade de deglutição ou pacientes que não podem utilizar formas farmacêuticas sólidas pelo comprometimento da via oral (HARDMAN, 2001).

O grande desafio no desenvolvimento das formulações líquidas, deve-se ao fato de que o fármaco deve estar dissolvido ou no máximo disperso no excipiente e as formulações apresentarem sabor agradável.

Outro fato importante, está relacionado com a estabilidade do fármaco e conseqüentemente da formulação, pois podem sofrer facilmente alterações por fatores extrínsecos e intrínsecos, dentre as quais cabe ressaltar: a hidrólise, oxidação e contaminação microbiana (LACHMAN;LIEBERMAN;KANING;2001; ANSEL;ALLEN;POPOVICH,1995; JATO, 1997; LE BLANC, 1999).

Considerando a idade cronológica do desenvolvimento dos produtos farmacêuticos, as formas farmacêuticas líquidas podem ser consideradas as primeiras desenvolvidas, cabendo citar: poções, tinturas, extratos fluidos e xaropes, descritas na Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil (SILVA, 1929).

Em relação às propriedades organolépticas das formulações líquidas, de uso oral, é imprescindível que estas apresentem um sabor agradável, pois como citam alguns autores: *“O cumprimento de uma prescrição está relacionado diretamente com o sabor agradável ou não”* (PRISTA; ALVES; MORGANO, 1992; ANSEL; ALLEN ; POPOVICH, 1995).

PRISTA; ALVES; MORGADO, 1992, descrevem ainda que: *“o reflexo nauseoso provocado por um gosto ou cheiro que provoque repugnância, pode modificar a secreção dos sucos digestivos, criando no organismo um estado anormal que dificulta a absorção do fármaco”*.

Por outro lado, formulações medicinais de sabor desagradável, obrigam o paciente a misturá-las com outros produtos, principalmente alimentos, para poder ingeri-las, podendo diminuir a absorção ou anular o efeito do fármaco. Sendo assim, para melhorar o sabor de muitos medicamentos, utilizam-se corretivos como: edulcorantes, flavorizantes e aromatizantes, isolados ou combinados entre si.

LACHMAN; LIEBERMAN; TAINING, 2001, comentam que o valor de um medicamento é determinado pelo seu significado médico e pelo seu sucesso comercial. Um desempenho satisfatório, de acordo com estes parâmetros, só podem ser alcançados com um produto que é adequado para uso e é aceitável pelo doente.

O extrato fluido, é uma das formas farmacêuticas líquidas mais antigas. É obtido por extração de uma droga através da ação de um solvente. Dependendo da droga empregada, sua administração via oral, é um tanto prejudicada pelo sabor e dosagem administrada, pois um uso excessivo pode levar à intoxicação. Desta forma, para facilitar a administração e doseificação, incorpora-se a uma outra forma farmacêutica.

Uma das formas farmacêuticas mais empregadas para mascarar sabores desagradáveis é o xarope, que possui como característica principal, ser constituído por uma concentração elevada de sacarose, o que proporciona à formulação viscosidade e dulçor. Esta forma farmacêutica é muito utilizada em formulações antitussígenas. Entretanto, muitos pacientes que sofrem restrição quanto ao uso da sacarose, não poderão utilizá-la. Desta forma, faz-se necessário desenvolver formulações isentas de açúcar.

No desenvolvimento de uma forma farmacêutica líquida isenta de açúcar, pode-se substituir a sacarose por substâncias não glicogênicas doadoras de viscosidade (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2001), geralmente utilizam-se polímeros naturais (gomas, derivados celulósicos) ou sintéticos (derivados carboxivinílicos). Como estas matérias-primas não são absorvíveis, constituem um excelente veículo para medicamentos destinados a diabéticos e outros que necessitem de controle quanto a

ingestão de substâncias glicogênicas (ANSEL;ALLEN; POPOVICH, 1995; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1992; LE BLANC, 1999). A viscosidade que geralmente resulta com o uso destes polímeros, principalmente os derivados de celulose, é muito semelhante à produzida pela sacarose (ANSEL;1995; LACHMAN; 2001; PRISTA; 1992). Entretanto, estes polímeros, não proporcionam às formulações, o dulçor proporcionado pela sacarose. Desta forma, para melhorar as propriedades organolépticas de uma formulação líquida isenta de açúcar, pode-se adicionar edulcorantes artificiais e agentes flavorizantes e aromatizantes.

LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001, descrevem alguns edulcorantes e flavorizantes utilizados em formulações líquidas. A sacarina é usada como substituto do açúcar e os polióis como por exemplo. O sorbitol, como agentes de corpo. Cita ainda que a sacarina sódica é aproximadamente 250 a 500 vezes mais doce que o açúcar mas pode deixar um resíduo amargo se não for devidamente usado na formulação. Existem outros como o aspartame, ciclamato de sódio, naturais como steviosídeos que podem substituir a sacarina, entretanto, o poder edulcorante é menor. A aromatização, segundo Janovsky e Wesley, citado por LACHMAN et al., 2001 é baseada em critérios empíricos que relacionam as quatro sensações básicas: salgado, amargo, doce e ácido. Normalmente é aconselhável uma combinação de aromatizantes para mascarar estas sensações do sabor. Alguns são utilizados como dessensibilizadores, como é o caso do mentol, que emana um aroma e cheiro próprio apresentando um efeito anestésico sobre os receptores dos órgãos sensoriais.

A *Mikania glomerata* Spreng., Asteraceae, conhecida popularmente como guaco, objeto de estudo deste trabalho, há muito tempo vem sendo utilizado sob a forma de infusão, tintura, extrato fluido e xarope (FRANCHI, 2000; OLIVEIRA et al. 1985; PACIORNIK, 1990). O uso popular mais difundido é em afecções do trato respiratório como: tosses rebeldes e rouquidão (COIMBRA, 1942). Existem muitas evidências científicas e populares que indicam o guaco como um fitoterápico útil nas afecções respiratórias (OLIVEIRA ;1985; FIERRO ;1999; LEITE ;1993;FRANCHI,

2000).

No Brasil, entre 1993-1995, as internações por problemas respiratórios em hospitais conveniados com o SUS, representaram cerca de 14,5% do total de hospitalizações, sendo 2, 8%, delas a asma, o que significou uma despesa entre 55 e 65 milhões de dólares com um custo médio de 166 a 232 dólares por doente internado (CAMPOS, 1997).

O uso de plantas medicinais como recurso para a busca de saúde, faz parte da cultura brasileira. Os vegetais brasileiros constituem uma importante fonte de substâncias com efeitos terapêuticos, pois tem-se aqui as maiores reservas da terra (BONFIM, 1997).

A Resolução n.º 17 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Ministério da Saúde, de 2000, regulamenta a produção de fitoterápicos, o que está tornando mais séria a industrialização dos mesmos (ANVISA, 2000).

Cabe ainda comentar, que a Organização Mundial da Saúde (OMS), a partir da declaração de Alma Ata (1978), descrito por HETZEL, 1998, recomendou que os governos dos países em desenvolvimento procurassem formas alternativas para solucionar a demanda médica, dando lugar também às práticas tradicionais.

Neste contexto, o desenvolvimento de uma formulação líquida, isenta de açúcar, com extrato fluido de *Mikania glomerata* Sprengel, Asteraceae, conhecida popularmente como guaco, cientificamente caracterizado com atividade terapêutica, permitirá a utilização deste fitoterápico como coadjuvante de afecções do trato respiratório por pacientes que sofrem restrição ao uso de substâncias glicogênicas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e avaliar formulações líquidas incorporadas de extrato fluido de guaco (*Mikania glomerata Sprengel.*, Asteraceae) no intuito de substituir o xarope de guaco, utilizado nas afecções do aparelho respiratório, por formulações isentas de açúcar que possam ser empregadas por pessoas que necessitam de um controle na ingestão de substâncias glicogênicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver as formulações com diferentes polímeros doadores de viscosidade, edulcorantes e demais coadjuvantes farmacotécnicos e incorporar o extrato fluido de guaco.
- Avaliar o comportamento das dispersões dos polímeros em água sem e com adição de extrato fluido de guaco.
- Estudar a variabilidade do pH das dispersões em água e das formulações com a adição de extrato fluido de guaco.
- Estudar a reologia e a estabilidade das formulações.
- Comparar as formulações desenvolvidas com produtos comerciais.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 *Mikania glomerata* Sprengel., Asteraceae (GUACO)

A *Mikania glomerata* Sprengel., Asteraceae, conhecida popularmente como guaco, vem de longa data sendo utilizada sob a forma de infusão, tintura, extrato fluido e xarope (CRUZ, 1985; COIMBRA, 1942). O uso popular mais comum é em afecções do aparelho respiratório, tosses rebeldes, bronquite, asma e rouquidão (PACIORNIK, 1990; PANIZZA 1997).

A dosagem terapêutica recomendada é de 10-40ml/dia de xarope com 10% de extrato fluido de guaco para adultos e 5 ml/dia para crianças acima de 5 anos. A grande dificuldade na definição de uma dosagem a um princípio ativo está relacionada com a composição e variabilidade dos constituintes químicos encontrados no extrato fluido de guaco com atividades terapêuticas.

A planta do gênero *Mikania*, a princípio era utilizada como soro antiofídico. Mais tarde, ganhou popularidade entre os xamãs brasileiros, os índios curandeiros, que usavam suas folhas para tratar de problemas pulmonares. A partir de 1927, começou a ser reconhecida em trabalhos científicos (CRUZ, 1985; PEREIRA, 1992; PANIZZA, 1997).

OLIVEIRA et al. (1984) isolaram e caracterizaram alguns compostos extraídos das folhas de *Mikania glomerata* Sprengel. e *Mikania laevigata* Schultz. Foi demonstrado que o extrato n-hexânico de ambas as espécies apresentaram como componentes o ácido kaurenóico, cumarina, ácido cinamoilgrandiflórico e estigmast-22-en-3-ol.

VILEGAS; ENDERSON; FERNANDO (1997) estabeleceram um método de doseamento para cumarina e ácido kaurenóico em folhas de *Mikania glomerata*, por cromatografia líquida de fase gasosa, sendo que o método foi reprodutível, encontrando-se 4,4 e 2,0mg/g, respectivamente.

OLIVEIRA et al. (1984) determinaram a toxicidade aguda e ação antiedematogênica dos extratos fluidos de *Mikania glomerata* Sprengel. e *Mikania laevigata* Schultz que foram padronizados quanto ao teor alcóolico, pH, densidade, viscosidade, teor de resíduos secos e cinzas. Tais extratos revelaram possuir atividade inibidora do edema induzido pela carragenina na pata de ratos, além de ausência de toxicidade quando administrada via oral.

LEITE et al (1993) realizaram um estudo comparativo entre a *Mikania glomerata* Spreng, *Justicia pectoralis* Jacques, conhecida popularmente como anador e *Torresea cearensis*, Fr (cumarú), onde, os extratos hidroalcoólicos das folhas, partes aéreas e cascas foram submetidos a ensaios farmacológicos *in vivo* (edema de pata induzido pela carragenina) e *in vitro* (jejuno de rato, íleo de cobaia e traquéia de rato). Os resultados foram semelhantes, dose-dependentes e mostraram ação espasmolítica, antiinflamatória e broncodilatadora, não somente nos extratos, mas também em solução de cumarina. As diferenças observadas em relação as intensidades dos efeitos farmacológicos indicam que outros compostos biologicamente ativos, além da cumarina estão presentes nos extratos ensaiados.

FIERRO et al (1999) estudaram uma fração do extrato etanólico de *Mikania glomerata* Spreng, avaliando suas propriedades como antialérgico e antiinflamatório. A ação antialérgica foi determinada pela indução da pleurisia alérgica, através da albumina do ovo. Os modelos de inflamação local foram induzidos por aminas biogênicas, carragenina e fator de ativação plaquetária (PAF). Foi observado que a infiltração de neutrófilos e eosinófilos provocada pela injeção intrapleural do antígeno foi significativamente reduzida pela fração analisada. Verificou-se também que a indução da inflamação por PAF, também foi inibida pelo extrato. Por outro lado, o pré-tratamento dos animais com o extrato não se mostrou eficiente na inibição da inflamação da pleura pela histamina, serotonina e carragenina. Tais resultados sugerem que o extrato é efetivo na inibição imunológica, mas não afeta a resposta inflamatória aguda causada por outros agentes.

ARRUDA (2000) caracterizou a atuação da *Mikania glomerata* Sprengel., tanto na via do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) - simpático quanto na via de produção de prostaglandinas, observada por um aumento da atividade antinociceptiva.

BASSANI et al. (2000) estudaram o desenvolvimento tecnológico das soluções extrativas de *Mikania glomerata* Spreng. e verificaram que as extrações realizadas com álcool a 50% (v/v) , utilizando o método de percolação, foram os que apresentaram os melhores resultados quanto às quantidades de cumarinas obtidas.

3.2 RELAÇÃO ENTRE AS FORMAS FARMACÊUTICAS E O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

O estudo das formas farmacêuticas, a escolha da via de administração, as condições físicas, idade do paciente e a natureza da doença, são fatores importantes que devem ser observados no desenvolvimento de um medicamento (ALLEN, 2000).

As formas farmacêuticas líquidas administradas por via oral, são as formas em que o fármaco se encontra disponível, para ser absorvido, desde que totalmente dissolvido no meio, pois não ocorre a etapa de dissolução (BURI, 1997) verificada em relação aos comprimidos e cápsulas.

Conforme a característica do meio líquido, classificou-se as formas farmacêuticas como: soluções, xaropes, elixires, espíritos, águas aromáticas, tinturas e extratos fluidos (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1992; ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2001; ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 1995; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001). Estas formas farmacêuticas de uso oral, quando ingeridas despertam um conjunto de sensações olfato-gustativas, textura e visuais, que definem o paladar de cada produto.

A viscosidade de uma solução tem como finalidade melhorar o paladar e melhorar o escoamento. Em alguns casos, verifica-se que soluções muito viscosas

retardam a absorção de um fármaco. Para as soluções verdadeiras, a viscosidade pode ter influência sobre a velocidade de disponibilização do princípio ativo.

Obtém-se um aumento da viscosidade em soluções (macroviscosidade), adicionando polímeros (que em muitos casos podem alterar a absorção do fármaco) e adicionando solventes mais viscosos que a água (microviscosidade) como a glicerina ou propilenoglicol (LE BLANC, 1999).

Hidrocolóides, gomas e polímeros solúveis em água são algumas das designações para materiais que apresentam a propriedade de aumentar a viscosidade ou gelificar sistemas aquosos (GLICKSMAN, 1980; PRISTA et al., 1992). Pode-se definir, também, hidrocolóide como o material que, empregado em um meio, confere-lhe uma viscosidade ou consistência desejada, ou ainda, estabiliza as fases de um sistema, como emulsão, suspensão ou espuma (NEUKOM, 1980; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1992; ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 1995).

Os polímeros que formam os hidrocolóides são, na sua maioria, polissacarídeos e são chamados de polímeros naturais, como por exemplo gomas, derivados de celulose e alginatos. Outros, são obtidos por síntese química e são chamados de polímeros artificiais como por exemplo: os polímeros carboxivinílicos (carbômeros).

A Farmacopéia Americana USP XXIV, relaciona 37 substâncias que podem ser usadas como agentes de viscosidade (UNITED STATES, 1999).

Neste trabalho, abordou-se àquelas mais utilizadas em sistemas aquosos (alginato de sódio, goma xantana, hidroxietilcelulose e carboximetilcelulose sódica).

Os polímeros possuem, em estado sólido, regiões onde moléculas ou segmentos de cadeia estão em estado amorfo e nestas regiões podem ocorrer facilmente hidratação. Em relação aos polímeros que são formados por polissacarídeos, quando colocados em contato com a água, uma grande quantidade destas moléculas podem penetrar rapidamente nas regiões amorfas, ligando-se a sítios disponíveis do polímero, reduzindo assim a possibilidade de ligação entre moléculas do próprio polímero. Sendo assim, segmento da cadeia dos polissacarídeos tornam-se totalmente solvatados. Dependendo do polímero, ele pode

continuar a se hidratar até as moléculas estarem totalmente circundadas por água ou permanecer no estágio intermediário, formando géis cujas propriedades físicas, dependerão da extensão da hidratação ou da extensão das ligações entre as próprias moléculas de polissacarídeos (MATZ, 1962).

Segundo GLIKSMAN (1980), é a estrutura do polímero que controla as suas propriedades quando em solução. Propriedades distintas entre os polímeros são conferidas por sua configuração, distribuição espacial dos monômeros formadores e a presença ou não de ramificações.

A configuração é a disposição dos radicais em relação à cadeia principal (esquerda ou direita) ou anel (acima ou abaixo) do polímero, e determina qual é o isômero presente, se é dextrógero ou levógero, se as posições estão em alfa ou beta.

Nos polímeros formados por polissacarídeos como o alginato de sódio, os derivados de celulose e as gomas, a distribuição espacial e a localização das unidades de açúcares, podem influenciar nas propriedades dos produtos obtidos. Neste caso, as unidades de açúcares podem estar mais concentradas numa região ou distribuídas de forma homogênea ao longo da cadeia (GLIKSMAN, 1980).

Em relação à ramificação de um polímero, constatou-se que um polímero constituído por polissacarídeo linear de mesmo peso molecular que um ramificado aumentará a viscosidade do meio. Isto ocorre porque a molécula linear possui um raio giratório que ocupa um volume maior do que a molécula ramificada (CARVALHO, 1984). Portanto, moléculas lineares entrarão em contato uma com as outras mais facilmente, aumentando o atrito e conseqüentemente a viscosidade das soluções. Entretanto, devido ao maior atrito a que estão sujeitas as moléculas lineares, as suas soluções são mais instáveis, dando origem ao fenômeno de retrogradação ou precipitação. Outras características como a presença de grupos sulfato, fosfato, carboxílico ou amino, podem influenciar nas propriedades da solução obtida (FISZMAN; COSTELL; DURAN 1984).

Todos os polímeros que se dissolvem na água possuem a propriedade de aumentar a viscosidade do meio, porém poucos são capazes de gelificar. A formação do gel envolve a associação dos segmentos poliméricos dispersos ao acaso na solução de maneira a formar uma rede tridimensional que contém o meio dispersante nos seus interstícios. As regiões associadas, conhecidas como zonas de junção, podem ser formadas por duas ou mais cadeias poliméricas. A quantidade de água que mobiliza dependerá da concentração do polímero e da temperatura de dissolução (FISZMAN; COSTELL; DURAN 1984).

REES, citado em GLIKSMAN, 1980 e em (FISZMAN; COSTELL; DURAN 1984)., propôs os seguintes modelos para geleificação de polissacarídios:

A - Dupla hélice

Este mecanismo é utilizado para explicar os géis formados por polímeros sulfatados. Em solução e à temperatura acima do ponto de fusão do gel, as cadeias de polímeros estariam ao acaso e, após o resfriamento, formam uma rede por associação em dupla hélice, resultando o gel. (GLIKSMAN, 1980), contesta este modelo; acredita que haja primeiro uma mudança na conformação das moléculas e a seguir a formação de pontes entre as cadeias através de íons.

B - Caixa de ovos

Este modelo é proposto para sistemas em que o hidrocolóide geleifica por reagir com sais de cálcio. A adição de moléculas que competem com o solvente por sítios de ligação afeta profundamente a característica do gel, usualmente no sentido de aumentar a rigidez. O cálcio é descrito como particularmente efetivo a este respeito, especialmente se o colóide (não necessariamente hidrossolúvel) contiver um número considerável de grupos carboxílicos.

C - Pontes de hidrogênio

Este mecanismo é sugerido para formação de géis de alta metoxilação. As pontes de hidrogênio formam-se a partir da molécula de água e podem ser distorcidas ou quebradas por forças aplicadas ao gel.

Quando quebradas podem ser restabelecidas em outro lugar em moléculas vizinhas. Estas pontes também tornam-se muito lábeis quando a temperatura aumenta.

Quanto à obtenção dos polímeros, verifica-se que os mesmos podem ser obtidos através de plantas, exsudatos da parede celular de certos microorganismos, através de sínteses em laboratórios (sintéticos) e inorgânicos.

QUADRO 1 - DEMONSTRAÇÃO DA OBTENÇÃO DOS DIVERSOS POLÍMEROS

CLASSIFICAÇÃO	ORIGEM	PRODUTOS
- Natural		
Planta	Exsudatos de árvores	Goma caraia Goma tragacanta Goma arabica Goma guar Goma locusta Tamarindo
	Exsudatos de Algas	Carragenina Alginatos Agar
Microorganismos	Polissacarídios exocelulares	Goma xantana
Animal	Proteínas do leite	Dextrana Caseína Gelatina
- Modificação natural		
Plantas	Algodão	Celulose e derivados
- Sintéticos		Acrilatos
- Inorgânicos		Silica

FONTE: LABA, 1993

3.3 ESTUDO DAS MATÉRIAS-PRIMAS UTILIZADAS NESTE TRABALHO

3.3.1 Carboximetilcelulose sódica (CMC)

A Farmacopéia Americana XXIV (UNITED STATES, 1999) descreve a carboximetilcelulose sódica como um sal de um éter policarboximetílico de celulose. É amplamente utilizada em formulações de uso oral e tópico.

Vários graus de carboximetilcelulose sódica são comercializadas e proporcionam diferentes viscosidades quando dispersas em soluções com pH que

varia entre 6-8,5 em dispersões a 1% (PRISTA; ALVES; MORGADO 1992; LABA, 1993; WADE; WELLER, 1994; ALLEN, 2000). Verificou-se que a carboximetilcelulose sódica apresenta estabilidade em pH entre 2-10. As soluções geralmente exibem um máximo de viscosidade e estabilidade em pH 7-9. (WADE; WELLER, 1994).

Em altas temperaturas, acima de 80°C pode apresentar um decréscimo de viscosidade em até 25% dependente do peso molecular do polímero verificou-se um decréscimo da viscosidade. Foi verificado que a acidez e alcalinidade de soluções a 1% é aproximadamente 6,5-8,5 (WADE; WELLER, 1994).

A carboximetilcelulose sódica é comercializada em diferentes graus de viscosidade(tabela 1).

TABELA 1 - VISCOSIDADE DAS SOLUÇÕES DE CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA A 25°C

CARBOXIMETILCELULOSE	CONCENTRAÇÃO (%P/V)	VISCOSIDADE (mPas)
Baixa viscosidade	4	50-200
Média viscosidade	2	400-800
Alta viscosidade	1	1500-3000

FONTE: WADE; WELLER, 1994

É incompatível com soluções ácidas abaixo de pH 2 e com sais de ferro e metais como alumínio e zinco além da incompatibilidade com a goma xantana (WADE; WELLER, 1994).

Em relação a toxicidade deste polímero quanto a administração oral, não encontrou-se dados, apenas apresentou toxicidade em formulações parenterais e em altas concentrações obteve-se um efeito laxativo (WADE; WELLER, 1994).

É importante salientar que este polímero em 1990 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para formulações de uso oral entre outras (WADE; WELLER, 1994).

3.3.2 Goma xantana

A síntese e separação da goma xantana foram descritas pela primeira vez no final da década de 50. Nesta época, um laboratório do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, começou a pesquisar culturas microbianas com o

intuito de descobrir novos biopolímeros (GLIKSMAN, 1980).

Entre um grande número de microorganismos, a bactéria *Xanthomonas campestris* fornecia um produto que parecia ter o maior potencial de mercado. Após várias pesquisas e desenvolvimento em escala piloto, a goma xantana teve a permissão para ser utilizada em alimentos pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1969 (BOLETIM Kelco, 1991). Hoje também é utilizada como agente suspensor, e de viscosidade (PRISTA;ALVES; MORGADO, 1990; ANSEL; ALLEN;POPOVICH, 1995). Sua descrição na Farmacopéia Americana XXIV UNITED STATES, (1999) é a seguinte: "Goma xantana é uma goma de polissacarídeo de alto peso molecular produzida por fermentação de cultura pura de um carboidrato com *X. campestris*, após o que é purificada por recuperação com álcool isopropílico, seca e moída". É produzida como uma camada exocelular que circunda a parede da célula, sendo por isso estável e hidrofílica para proteger o microorganismo de condições adversas, onde poderia sofrer desidratação (BOLETIM Kelco, 1991). É um heteropolissacarídeo constituído de monômeros de manose, glicose e ácido glicurônico. O peso molecular é da ordem de 2 milhões.

A cadeia principal da goma xantana é formada por beta D-glicose ligadas nas posições 1-4,o que evidencia uma identidade com a estrutura química da celulose. Das posições 1-4, partem ramificações de manose e ácido pirúvico.

A estrutura rígida do polímero e a natureza específica da ramificação, resultam em algumas propriedades diferenciadas da goma xantana, tais como aumento da viscosidade com adição de sais. O modelo sugerido, baseado em dados de difração por raio x é uma estrutura helicoidal.

Em relação ao comportamento reológico, as soluções de goma xantana são pseudoplásticas. A viscosidade de suas soluções aquosas não é afetada pela temperatura e pelo pH (BOLETIM Kelco, 1991).

3.3.3 Natrosol 250 HHR® (Hidroxietilcelulose)

É um polímero poli (hidroxietil) éter, derivado da celulose, com característica não iônica, solúvel em água. Apresenta uma acidez e alcalinidade, aproximadamente de 5,5-8,5, quando dispersa numa solução a 1%.

As soluções de hidroxietilcelulose são relativamente estáveis em pH entre 2-12. Entretanto, pode ocorrer hidrólise em soluções com pH 5. Foi verificado também, que em temperaturas elevadas, a viscosidade diminui retornando quando é submetida ao resfriamento. Quanto à contaminação microbiana, soluções contaminadas apresentaram redução na sua viscosidade (WADE; WELLER, 1994).

Nos estudos de toxicidade realizados em animais, não foram observados efeitos tóxicos da hidroxietilcelulose na administração oral, tópica ou em contato com os olhos (BOLETIM Aqualon, 2001; WADE; WELLER, 1994).

Pode-se encontrar vários tipos de hidroxietilcelulose com propriedades diferenciadas que modificam sua dispersão e viscosidade em água (WADE; WELLER, 1994; BOLETIM da Aqualon, 2001). A concentração utilizada depende do solvente e do peso molecular do polímero (Boletim Aqualon, 2001).

TABELA 2 -VISCOSIDADE APARENTE DA DISPERSÃO DE NATROSOL 250HHR® (AQUALON) EM DIFERENTES GRAUS

NATROSOL 250	VISCOSIDADE APARENTE (mPas) SOL 1% (P/V)
HHR	3400-5000
H4R	2600-3300
HR	1500-2500
MHR	800-1500

FONTE: BOLETIM AQUALON 2001

Em pesquisas nas diversas literaturas, foi verificado que este polímero é amplamente utilizado em formulações farmacêuticas, principalmente em preparações de uso oftálmico e tópico (WADE; WELLER, 1994; BOLETIM Aqualon, 2001), entretanto, não recomenda-se o uso em formulações parenterais (WADE; WELLER, 1994).

As preparações com hidroxietilcelulose, podem ser feitas sob agitação a temperatura entre 60-70°C, entretanto, dispersões de grandes quantidades destas, requerem mais cuidado, pois poderá ocorrer aglomeração do polímero, dificultando desta forma sua solubilização.

A hidroxietilcelulose é incompatível com caseína, gelatina e metilcelulose.

3.3.4 Alginato de Sódio

É um polímero linear, o sal do ácido algínico, polímero linear glicurônico. Em soluções aquosas a 1% (p/v), apresenta um pH de aproximadamente 7,2. Em soluções que apresentam uma concentração de álcool superior a 30%, o alginato de sódio é praticamente insolúvel (WADE, WELLER, 1994).

Quanto a viscosidade, existem descrições de que uma solução aquosa a 1% a 20°C, possui um valor de 20-401cP (ALLEN, 2000).

A viscosidade pode variar de acordo com a concentração, pH, temperatura ou a presença de íons metálicos.

As soluções aquosas de alginato de sódio são mais estáveis em pH entre 4-10, abaixo de 3 ocorre a precipitação (WADE, WELLER, 1994). As soluções de alginato de sódio também são susceptíveis de contaminação.

É considerado sem toxicidade nas administrações por via oral. Foi aprovado pela FDA em 1974 (WADE, WELLER, 1994).

3.3.5 Coadjuvantes Técnicos

3.3.5.1 Glicerina

A glicerina também chamada de glicerol, é utilizada em diversas formulações farmacêuticas de uso oral devido às suas características edulcorantes e umectantes quando em contato com as mucosas. A dosagem que se recomenda para uso oral é de 1,0-1,5g/kg de peso corporal (WADE; WELLER, 1994).

Foi Incluída no guia de excipientes inócuos da FDA.

É miscível em água e álcool, como solvente é comparada ao álcool e tem propriedades preservantes (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 1995).

Verificou-se que a glicerina é absorvida pelo intestino é metabolizada em glicogênio e utilizada na síntese de gorduras, entretanto, não verificou-se restrição do uso em pequenas concentrações para diabéticos ou observou-se toxicidade em pequenas doses (WADE, WELLER, 1994).

3.3.5.2 Propilenoglicol

Propilenoglicol é um líquido viscoso, utilizado como solvente em muitas formulações, sendo que em 1974 foi permitido o seu uso como aditivo em alimentos, desta forma é muito utilizado em formulações de uso oral. Existem relatos de que o propilenoglicol é o menos tóxico entre os glicóis quando ingerido na quantidade de 25mg/kg por peso corpóreo. Verificou-se irritação tópica em alguns casos quando comparado com a glicerina (WORTHINGTON, 1994).

Quimicamente, possui hidroxilas em sua molécula que o classifica como um álcool. Possui boa miscibilidade em água e no álcool etílico (WADE; WELLER, 1994; THE UNITED STATES).

3.3.5.3 Metilparabeno (Nipagin®)

É um derivado do ácido benzóico utilizado em formulações tópicas e orais devido a suas propriedades conservantes e estabilidade numa faixa ampla de pH, fato que não se observa em relação ao ácido benzóico (WADE, WELLER, 1994).

A concentração recomendada em formulações varia entre 0,05%-0,25%.

3.3.5.4 Sacarina sódica

É um edulcorante artificial que possui a propriedade de adoçar soluções 300 vezes mais que a sacarose (ANSEL; ALLEN; MORGADO, 1995). É estável em pH ácido e quando submetida ao aquecimento. Entretanto, em concentrações mais elevadas, produz uma sensação amarga e metálica, que pode ser diminuída em associação com outros agentes edulcorantes. A sacarina é absorvida no trato gastrointestinal e excretada pela urina. Algumas pesquisas revelaram carcinogenicidade em ratos relacionados a sacarina, não sendo comprovado este fato em seres humanos (MARTINDALE, 1989; WADE, WELLER, 1994). Desta forma, é utilizada como edulcorante em alimentos e medicamentos associados ou não.

3.3.5.5 Sorbitol

É um álcool muito utilizado como umectante, agente edulcorante em preparações de uso externo e interno (MARTINDALE, 1989).

Possui boa estabilidade química e quando submetido a temperaturas elevadas é compatível com outros excipientes.

Quando administrado por via oral, é absorvido e metabolizado em frutose e glicose. Entretanto, sua absorção é mais lenta do que a sacarose e desta forma é bem tolerado por pacientes diabéticos (NASH, 1994).

3.3.5.6 Mentol e essência de baunilha

São agentes flavorizantes com propriedades de mascarar sabores amargo. O mentol diminui a sensibilidade das papilas gustativas ao amargo (PRISTA;ALVES;MORGADO, 1992).

3.3.5.7 Álcool etílico

É um dos solventes mais utilizados em farmácia, devido a sua miscibilidade com água e dissolver muitas substâncias na água (MARTINDALE, 1989; ANSEL; ALLEN POPOVICH, 1995).

É freqüentemente usado com outros solventes, como glicóis e glicerina para reduzir o potencial irritativo. Também tem propriedades preservantes, utilizado sozinho ou associado a parabenos, sorbatos e benzoatos (ANSEL;ALLEN;POPOVICH, 1995).

Entretanto, apresenta potencial tóxico, quando ingerido, principalmente em crianças (ANSEL;ALLEN;POPOVICH, 1995).

A Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA,2001), preconiza o uso e um limite máximo de 5% de álcool etílico puro em formulações destinadas ao uso oral.

3.4 VISCOSIDADE

Viscosidade pode ser definida, como a resistência ao escoamento ou atrito interno, sendo um fator preponderante na distinção de diferentes sistemas fluidos e importante aceitação organoléptica de medicamentos.

As unidades da viscosidade no sistema CGS são gcm-1, ou Poise, um termo que advém do cientista francês Poiseuille. Para soluções diluídas a unidade mais utilizada é o centipoise (cP), sendo a viscosidade da água 1 cP. No Sistema Internacional (SI), a unidade da viscosidade é o mili Pascal (mPas) (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; JATO, 1997).

Quando se dispersam partículas coloidais num líquido, diminui-se o fluxo deste e a viscosidade é maior do que no dissolvente puro.

No caso dos hidrocolóides, o comportamento viscoso desenvolvido, varia com os diferentes hidrocolóides. Todas as soluções comuns de polímeros podem ter seu comportamento descrito por um dos seis modelos básicos: newtoniano, plástico ou de Bingham, pseudoplástico, dilatante, tixotrópico e reopéxico.

3.5 COMPORTAMENTO REOLÓGICO

A reologia, do grego *rheos*, significa escoamento e, *logos*, significa conhecimento, consiste no estudo do escoamento ou deformação do material em estudo, quando submetido a uma tensão. Numa fase de estudo do desenvolvimento de formulações, as medições reológicas são usadas para caracterizar a facilidade com que o produto pode escoar de um frasco, ser apertado num tubo, manter a forma do produto no frasco, esfregar o produto sobre a pele, ou bombear o produto do equipamento onde se procedeu o preparo e que mantenha as suas propriedades intrínsecas e de escoamento durante o tempo que permanecer na prateleira (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; JATO, 1997).

O comportamento reológico de um sistema disperso, como é o caso dos polímeros, depende da viscosidade do meio de dispersão, da concentração, da forma e tamanho das partículas e das interações existentes entre as partículas e entre o meio de dispersão (JATO, 1997).

3.5.1 Comportamento Reológico do Tipo Newtoniano

O sistema ideal ou newtoniano é aquele em que a tensão de cisalhamento é diretamente proporcional ao gradiente de cisalhamento e a viscosidade é constante. Normalmente, os materiais com comportamento newtoniano, ou são materiais quimicamente puros, ou soluções com solutos de baixo peso molecular, ao contrário de materiais poliméricos. As interações ocorrem sem que a estrutura dos solutos contribua para as propriedades reológicas da solução (SCHRAMM, 1994; LACHMAN et al., 2001).

TABELA 3 - VISCOSIDADE ABSOLUTA DE ALGUNS LÍQUIDOS NEWTONIANOS

SUBSTÂNCIA	VISCOSIDADE ABSOLUTA (cP) A 20°C
Água	1,0
Álcool	1,72
Glicerina 93%	400
Propilenoglicol	56
Sorbitol 70%	180
Xarope simples	190

FONTE: PRISTA;ALVES; POPOVICH, 1992

3.5.2 Comportamento Reológico do Tipo Não Newtoniano

Estes fluidos não seguem a lei de Newton e a sua viscosidade não permanece constante quando é aplicada uma tensão de cisalhamento a diferentes gradientes de cisalhamento (LACHMAN;LIEBERMAN;KANING, 2001; JATO, 1997).

Para fluidos não newtonianos é preciso caracterizar as propriedades reológicas ao longo do tempo, pois podem haver mudanças ou descontinuidade com o envelhecimento da preparação (LACHMAN;LIEBERMAN;KANING, 2001).

Nos sistemas não newtonianos, há duas classes de fluidos, os independentes do tempo e os dependentes do tempo.

3.5.2.1 Sistemas independentes do tempo

Neste sistema, estão os fluidos cuja viscosidade não variam com o tempo: plásticos de Bingham, os pseudoplásticos e os dilatantes.

O comportamento pseudoplástico surge em soluções de polímeros, em consequência da existência de interações intermoleculares entre as cadeias dos polímeros (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001). Os fluidos pseudoplásticos diminuem sua resistência ao escoamento, ou sua viscosidade aparente com o aumento da velocidade. Isto demonstra uma mudança estrutural que ocorre na aplicação da força. O decréscimo da viscosidade resulta, segundo GLIKSMAN (1980), de um alinhamento na orientação das moléculas do sistema, quando é aplicada uma força.

A natureza do tipo de ligação, segundo LACHMAN ; LIEBERMAN; KANING, 2001, que se estabelecem na estrutura, quer por cruzamento das cadeias, quer por outro tipo de ligação, tem implicações sobre a facilidade com que a deformação inicial ocorre, ou seja, quando se inicia uma tensão de cisalhamento sobre a amostra, verifica-se uma certa resistência até que se observe uma deformação.

De qualquer forma, a aplicação contínua de uma força de cisalhamento, quebra as ligações e a viscosidade aparente diminui.

Nos fluidos dilatantes ocorre um aumento da viscosidade aparente com o aumento da velocidade de cisalhamento. A explicação sugerida é que o fluido desta categoria está numa condição onde as partículas constituintes estão densamente empacotadas e, quando a tensão é aplicada e o escoamento começa, as partículas se separam. Os vazios entre elas aumentam e são imediatamente preenchidos com líquido da fase contínua. Como o líquido é insuficiente para saturar o sistema e cobrir as partículas, a viscosidade aparente aumenta rapidamente e o sistema parece secar ou solidificar (LABA, 1993).

BALMACEDA;RHA;HUAN, 1973, relatam que soluções aquosas de alginato de sódio podem ser dilatantes.

Os fluidos plásticos de Bingham apresentam uma tensão residual, que precisa ser vencida para que comece o escoamento. Quando o fluido está em repouso, sua estrutura tridimensional suporta esta tensão. Somente ao se atingir essa tensão, a estrutura se quebra e o fluido escoar como newtoniano (LACHMAN ; LIEBERMAN; KANING, 2001).

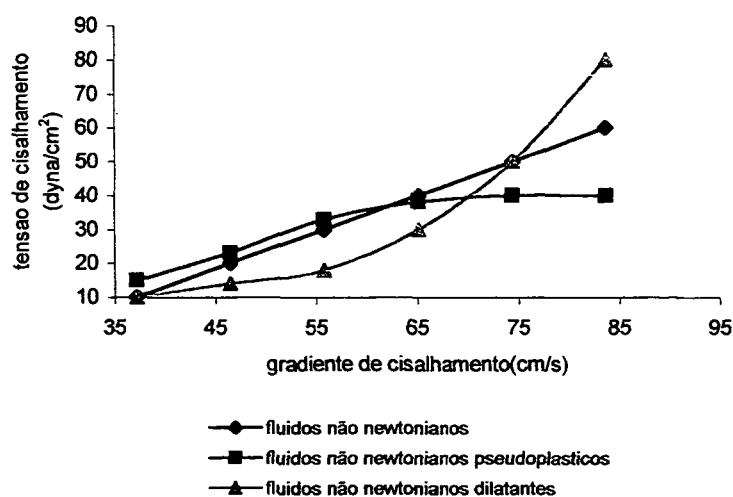
3.5.2.2 Sistemas não newtonianos dependentes do tempo

Fazem parte destes sistemas os fluidos cuja viscosidade aparente variam com a tensão de cisalhamento e com o tempo de aplicação desta tensão gráfico 2.

Os fluidos cuja viscosidade aparente diminui com o aumento do tempo de aplicação da tensão de cisalhamento são chamados tixotrópicos. Assim, a tixotropia é um fenômeno que surge em dependência da quebra, ou retorno das ligações que definem a estrutura do material ao longo do tempo.

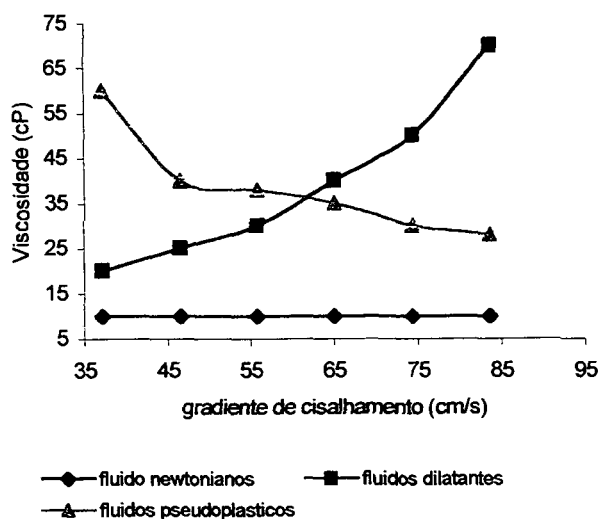
Os fluidos newtonianos apresentam uma proporcionalidade entre a tensão de cisalhamento e o gradiente de cisalhamento em relação aos fluidos não newtonianos pseudoplásticos e dilatantes, cuja tensão de cisalhamento varia com a variação do gradiente de cisalhamento gráfico1.

FIGURA 1 - REOGRAMA CORRESPONDENTE A FLUIDOS NEWTONIANOS E NÃO NEWTONIANOS



FONTE: SCHRAMM, 1994

FIGURA 2 - VISCOSIDADE DE DIFERENTES FLUIDOS



FONTE: SCHRAMM, 1994

Líquidos que apresentam valores de viscosidade constantes mesmo com o incremento da tensão de cisalhamento, como a água por exemplo, são fluido newtonianos. Não mostram uma mudança na viscosidade à medida em que a tensão de cisalhamento aumenta. Serão chamados de pseudoplásticos se a viscosidade diminuir com o aumento da tensão de cisalhamento e dilatantes quando a viscosidade aumenta com o aumento da tensão de cisalhamento. Estas propriedades, podem ser verificadas no gráfico 2.

3.6 ESTUDO DE ESTABILIDADE

A estabilidade de uma formulação líquida de uso oral é definida pela Farmacopéia Americana, XXIV (UNITED STATES, 1999) como: "o tempo no qual a preparação mantém, dentro dos limites especificados, e durante o período de armazenamento e uso, as mesmas propriedades e características que possuía no momento de sua manipulação".

CARSTENSEN (1995) entende que o objetivo de se desenvolver um programa que envolve estudos de estabilidade não é apenas verificar o produto acabado mas também analisar todo o estágio do desenvolvimento, como a estabilidade individual do fármaco e a compatibilidade dos fármacos com o excipiente, que podem ser previstas.

A estabilidade química requer integridade e potência declarada do princípio ativo. A hidrólise e a oxidação são as reações de degradação mais comuns em formulações de uso oral (CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986). Entretanto, pode-se corrigir com ajustes de pH, eliminação do oxigênio da forma farmacêutica, uso de quelantes, antioxidantes e prevenir a exposição à luz.

A estabilidade física, se refere à retenção das propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e viscosidade (CONNORS ; AMIDON; STELLA, 1986).

A estabilidade microbiológica de uma formulação líquida é decorrente da mesma resistir ao crescimento bacteriano. Os sinais mais comuns de instabilidade são: descoloração, turvação ou formação de gás.

Os programas que envolvem o estudo de estabilidade de um produto, estão sempre relacionados com uma condição (temperatura, umidade), num tempo determinado (CARSTENSEN, 1995) e lotes do produto desenvolvido, são analisados.

CARSTENSEN, 1995 descreve um estudo de estabilidade, na qual o tempo de armazenamento influencia a estabilidade das formulações. Este estudo chama-se *shelf-life* e constitui em deixar o produto elaborado nas condições ambientais por um período que varia de 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 a 48 meses.

A temperatura ambiente utilizada em estudos de *shelf life* foi determinada como sendo, 25°C +/- 2°C e 60% +/- 5% de umidade relativa (CARSTENSEN, 1995). O aspecto físico do ambiente estudado, deve ser ventilado e as condições de temperatura e umidade verificadas diariamente.

O estudo acelerado é um método utilizado para estimar o período de armazenamento do produto sob condições que aceleram a degradação. Os dados estatísticos são baseados na equação de Arrhenius que estabelece a relação entre a temperatura de estoque e a degradação observada em altas temperaturas.

3.6.1 Ciclo de Temperaturas

Este teste, referenciado por CARSTENSEN e RHODES, citado por MATTHEUS (1999), é realizado para estudos no desenvolvimento de produtos, mas não é utilizado em testes de rotina. O período do ciclo é realizado num período de 24 horas na temperatura de 40°C, -4°C e temperatura ambiente. Recomenda-se que se

realizem 20 ciclos.

Foi verificado que fatores ambientais como: temperatura, radiação, luz, ar e umidade podem afetar a estabilidade de formulações (CONNORS; AMIDON; STELLA 1986), além das propriedades dos próprios componentes nela utilizados.

O valor do pH da solução também exerce uma influência importante na estabilidade de líquidos (ALLEN, 1998).

Características que devem ser verificadas no estudo da estabilidade de soluções orais e suspensões, estabelecido no *Guidelines* (1987), citado por CARSTENSEN, 1995 e ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 1995.

- soluções orais e suspensões: aparência, pH, cor, odor, redispersibilidade, dissolução (suspensões), claridade (soluções);

3.7 PRODUÇÃO INDUSTRIAL DE FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS

Verificou-se que no desenvolvimento de formulações líquidas, mais precisamente soluções, a solubilidade do ativo e as interações intermoleculares, independem da maneira como é processada a solução. No entanto, a velocidade com que o equilíbrio é alcançado depende de aspectos relacionados à técnica de fabricação e equipamentos. (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

O aquecimento, agitação, classificação e viscosidade, são alguns dos aspectos considerados na produção de formulações líquidas na escala industrial

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Equipamentos

- Viscosímetro Brookfield DV II + RV com adaptador de pequenas amostras (*Small Sample Adapter*) acoplado a banho-maria termostatizado (*Thermomix*)
- O adaptador para pequenas amostras (*Small Sample Adapter*) é

adequado para pequenos volumes de amostra. Possui cilindros coaxiais. O banho-maria permite um melhor controle de temperatura durante as leituras.

- Potenciômetro (*Gehaka*) modelo PG 2000 com termômetro e eletrôdo para verificação em meios concentrados.

4.1.2 Materiais de Laboratório

- Banhos termostatizados, com precisão de 1°C.
- Balança Marte, digital, com precisão de 0,001g.
- Vidrarias.

4.1.3 Polímeros Utilizados

Foram analisados diversos polímeros usualmente empregados em formulações farmacêuticas com as respectivas concentrações: alginato de sódio 1,0%; carboximetilcelulose sódica, média viscosidade (CMC) 1,5%; goma xantana 1% hidroxietilcelulose (Natrosol 250 HHR®) 0,5%.

Todos os polímeros empregados estavam de acordo com as especificações de qualidade do fornecedor.

4.1.4 Coadjuvantes Farmacotécnicos

Foram empregadas as seguintes substâncias: essência de baunilha, glicerina, metilparabeno (Nipagin®), propilenoglicol, sacarina sódica, solução alcoólica de mentol 10%, solução de sorbitol 70%.

4.1.5 Fitoterápico

Como fitoterápico em estudo utilizou-se o extrato fluido de guaco (*Mikania glomerata*, Spreng., Asteraceae) elaborado segundo procedimentos da Farmacopeia Brasileira (SILVA, 1929).

4.2 MÉTODO

4.2.1 Desenvolvimento das Formulações

Testaram-se diferentes formulações até definir-se uma formulação que apresentasse características agradáveis de sabor e na qual o conservante fosse solubilizado e impedisse o crescimento microbiano.

Definiu-se a seguinte formulação:

QUADRO 2 - FORMULAÇÃO BASE

Fase A	Polímero (de acordo com o item 4.1.3) Água - q. s. p 100g
Fase B	Propilenoglicol - 2% Metilparabeno - 0,2%
Fase C	Glicerina -2,5% Sorbitol 70% - 5%
Fase D	Sacarina sódica – 0,1% Essência de baunilha – 0,1% Solução de mentol 10% - 0,01%

Preparo das formulações bases

As formulações foram elaboradas dispersando os polímeros empregando o método de preparo de soluções (p/p), onde as matérias-primas estão expressas em porcentagem:

- 1) Fase A: Em um béquer de 250ml, aqueceu-se água suficiente para completar 100 g e dispersou-se sob agitação, a quantidade do polímero na água aquecida. A temperatura não ultrapassou 60°C.
- 2) Fase B: dissolveu-se o metilparabeno no propilenoglicol aquecido.
- 3) Fase C: misturou-se a glicerina e o sorbitol 70% e aqueceu-se à aproximadamente 30°C.
- 4) Fase D: Dissolveu-se a sacarina sódica em 20% de água, adicionou-se a essência de baunilha e a solução de mentol.
- 5) Adicionou-se a fase B à fase A em seguida a fase C aquecida. Após o resfriamento adicionou-se à formulação a fase D.
- 6) Na formulação base (fase A + B + C + D) adicionou-se 10% de extrato fluido de guaco.

4.2.2 Desenvolvimento das dispersões dos polímeros em água sem e com extrato fluido de guaco

As dispersões foram desenvolvidas da mesma forma que as formulações, exceto que não se utilizou coadjuvantes farmacotécnicos.

4.2.3 Verificação da Viscosidade e Estudo Reológico das Formulações e Dispersões em Água

A medição da viscosidade foi efetuada no viscosímetro Brookfield rotacional, à temperatura de 25°C, controlada através de um banho-maria termostatizado. Os *spindles* utilizados foram o n.º 21 e 31, de acordo com a viscosidade de cada formulação.

Para o estudo reológico, utilizou-se 6 velocidades que variaram de 40-90 rpm.

Para a verificação da viscosidade no estudo de estabilidade e no ciclo de temperatura, foi utilizada a velocidade de 60 rpm onde foram efetuadas 3 leituras de cada amostra e obtida média destas.

4.2.4 Verificação do pH

O pH foi verificado num potenciômetro com eletrôdo específico para soluções viscosas com controlador de temperatura. Também foram efetuadas 3 leituras de cada amostra e obtido a média.

4.2.5 Características Organolépticas

Foram avaliadas as características organolépticas das formulações submetidas ao estudo de estabilidade acelerada quanto ao sabor e odor, com um intervalo de 5 minutos entre as análises, bem como foi ingerido aproximadamente 30 ml de água entre as determinações.

A cor foi verificada incidindo luminosidade sobre as formulações.

4.2.6 Avaliação do Comportamento Reológico

Foram avaliados o comportamento reológico das formulações e das dispersões em água com os polímeros citados anteriormente na presença e ausência do extrato fluido de guaco seguido ao processamento dos mesmos (tempo zero), no xarope de açúcar invertido e na formulação comercial (Aeroflux edulito®), em viscosímetro Brookfield à temperatura de 25°C.

4.2.7 Análise da Estabilidade Acelerada

O estudo da estabilidade acelerada foi conduzido com as formulações incorporadas de extrato fluido, nas embalagens definitivas submetendo-se às seguintes condições:

- Condições ambientais (temperatura entre 25-30°C, umidade relativa 60%) por um período de 90 dias avaliando-se as características organolépticas (cor, odor e sabor), viscosidade (25°C) e pH (25°C) (CARSTENSEN, 1980).
- Ciclos de temperaturas: 24 horas à temperatura de 40°C e 24 horas em temperatura de (-)5°C e 24 horas em condições ambientais (temperatura entre 25-30°C, umidade relativa 60%), avaliando-se as características organolépticas (cor, odor, sabor), viscosidade (25°C) e pH (25°C).

4.2.8 Estudo Comparativo entre as Formulações Desenvolvidas e os Produtos Comerciais

Comparou-se o comportamento reológico e pH das formulações desenvolvidas com os polímeros citados anteriormente com produtos comerciais: xarope de guaco c/ açúcar invertido e fórmula comercial desenvolvida c/ hidroetilcelulose + sulfato de salbutamol em que utilizou-se como parâmetro o pH e viscosidade.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO REOLÓGICO

Para a avaliação do comportamento reológico das dispersões em água sem e com adição de extrato fluido de guaco empregou-se a carboximetilcelulose sódica, média viscosidade (CMC) a 1,5%, goma xantana a 1,0%, hidroxietilcelulose (Natrosol 250 HHR®) a 0,5% e alginato de sódio a 1,0%

5.1.1 Carboximetilcelulose sódica, Média Viscosidade (CMC)

TABELA 4 -COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO AQUOSA DA CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	267,8	189,7
50	46,5	294,8	209,2
60	55,8	318,1	226,9
70	65,1	337,6	241,3
80	74,4	354,8	253,4
90	83,7	371,5	264,1

FIGURA 3 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

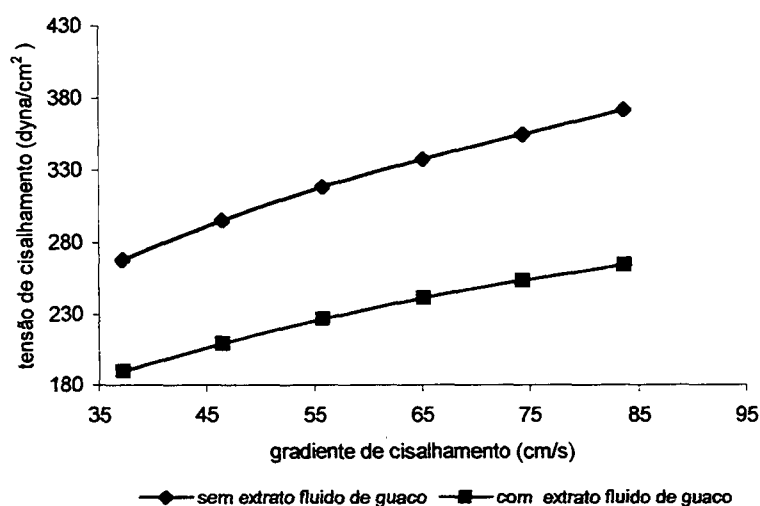
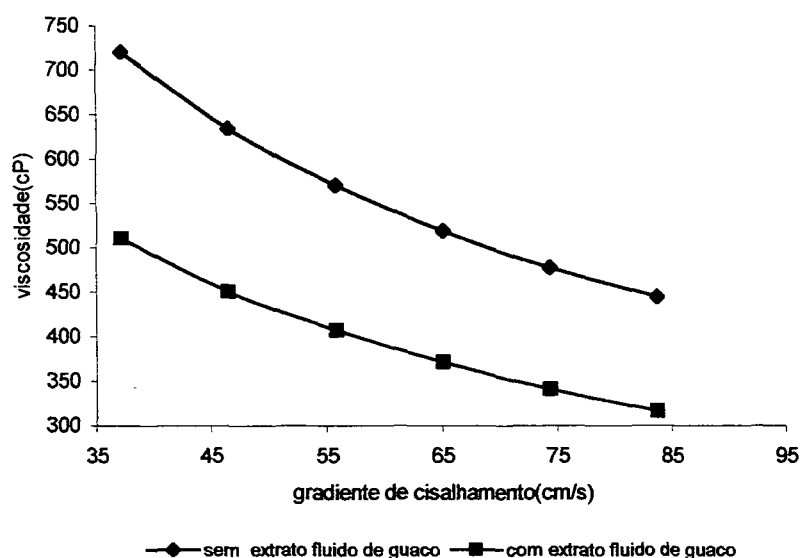


TABELA 5 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	VISCOSIDADE (η) (cP)	VISCOSIDADE (η) (cP)
	SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	720,0	510,0
50	634,0	450,0
60	570,0	406,7
70	518,6	370,7
80	476,9	340,6
90	443,9	315,6

FIGURA 4 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO



Analisando o comportamento reológico da dispersão de carboximetilcelulose sódica em água, verificou-se que os valores da viscosidade (cP) diminuíram conforme o aumento do gradiente de cisalhamento (tabela 5 e gráfico 4). A tensão de cisalhamento aumentou inicialmente até atingir uma proporção linear, observada no gráfico 3, tabela 4 a partir de um gradiente de cisalhamento no valor de 65,1 cm/s. Desta forma, a dispersão não se comportou como um fluido newtoniano onde se verifica um aumento proporcional entre a tensão de cisalhamento e o gradiente de cisalhamento desde o início da aplicação da tensão no sistema, representado por uma linha reta (gráfico 1) e valores constantes de viscosidade (gráfico 2). Este

comportamento não newtoniano é característico dos polímeros cujas estruturas, tamanho de partículas e interação entre elas, influenciam na viscosidade. Neste caso, observou-se que a CMC na concentração de 1,5% aumentou em 720 vezes a viscosidade do meio líquido quando comparada com a água (1cP) (tabela 3). Estes dados vão de encontro aos valores encontrados na literatura (tabela 1). Outra observação feita em relação ao comportamento reológico foi a resistência da CMC em fluir quando submetida a um gradiente de cisalhamento característico dos sistemas pseudoplásticos (gráfico 4) (SCHRAMM, 1994; JATO, 1997; LACHMAN et al., 2001).

Quando incorporou-se o extrato fluido de guaco na dispersão, a viscosidade passou de 720 (cP) para 510 (cP) (tabela 5), observando-se a interferência do extrato fluido. Entretanto, não verificou-se mudanças no comportamento reológico do sistema o que demonstra que com a adição do extrato fluido ocorreu apenas um rearranjo estrutural do polímero na dispersão.

GLIKSMAN (1980) refere-se a influências da distribuição espacial, localização das unidades de açúcares dos polissacarídeos na viscosidade do produto obtido.

5.1.2 Goma xantana

TABELA 6 -COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	90,7	165,5
50	46,5	97,7	174,8
60	55,8	102,8	172,0
70	65,1	107,0	196,7
80	74,4	110,7	187,9
90	83,7	114,4	189,7

FIGURA 5 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

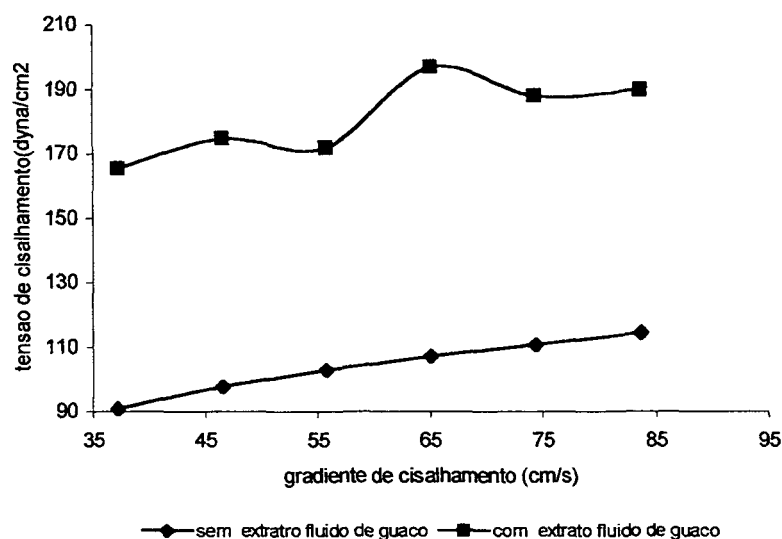
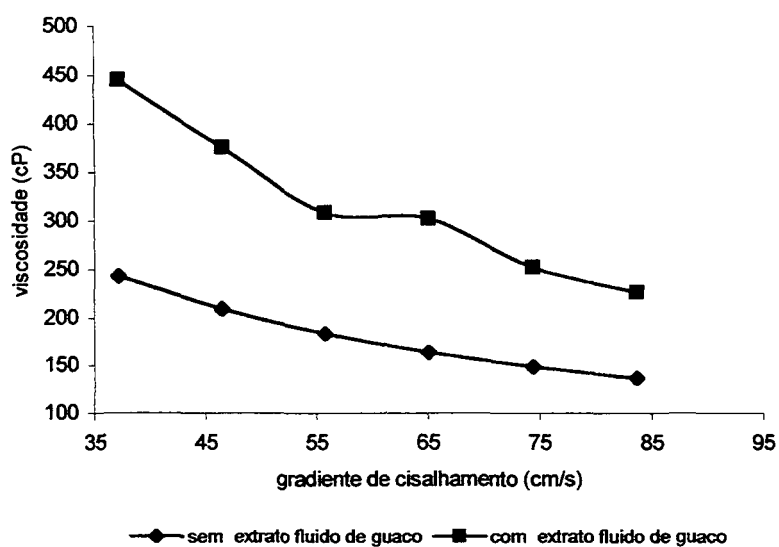


TABELA 7 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	VISCOSIDADE (η) (cP) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	VISCOSIDADE (η) (cP) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	445,0	243,8
50	46,5	376,0	210,0
60	55,8	308,3	184,2
70	65,1	302,1	164,3
80	74,4	252,5	148,7
90	83,7	226,7	136,7

FIGURA 6 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO



A dispersão de goma xantana a 1,0% em água, sem adição de extrato fluido de guaco, também apresentou um comportamento reológico característico dos fluidos não newtonianos do tipo pseudoplástico (SCHRAMM, 1994; JATO, 1997; LACHMAN et al., 2001) verificados na CMC, pois houve aumento inicial da tensão de cisalhamento quando a amostra foi submetida ao gradiente de cisalhamento (tabela 6 e gráfico 5).

Em relação ao comportamento reológico das dispersões de goma xantana a 1,0% com adição de extrato fluido de guaco, verificou-se uma irregularidade de comportamento quando submeteu-se a diferentes gradientes de cisalhamento, tanto em relação à tensão de cisalhamento quanto à viscosidade (gráfico 5 e 6). Este fato pode ter sido influenciado pela estrutura helicoidal do polímero (LABA, 1993), esta estrutura confere diferentes propriedades quando a ela são adicionadas substâncias diferentes da água (GLIKSMAN, 1980). Como o extrato fluido de guaco é composto por vários componentes quimicamente distintos (OLIVEIRA et al., 1984), podem ter alterado o comportamento estrutural da goma em solução.

5.1.3 Hidroxietilcelulose (Natrosol 250HHR®)

TABELA 8 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE NATROSOL 250 HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/m ²) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	79,5	56,3
50	46,5	88,8	63,7
60	55,8	95,1	70,2
70	65,1	106,0	76,3
80	74,4	113,0	83,3
90	83,7	105,1	87,9

FIGURA 7 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE NATROSOL 250 HHR @ SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

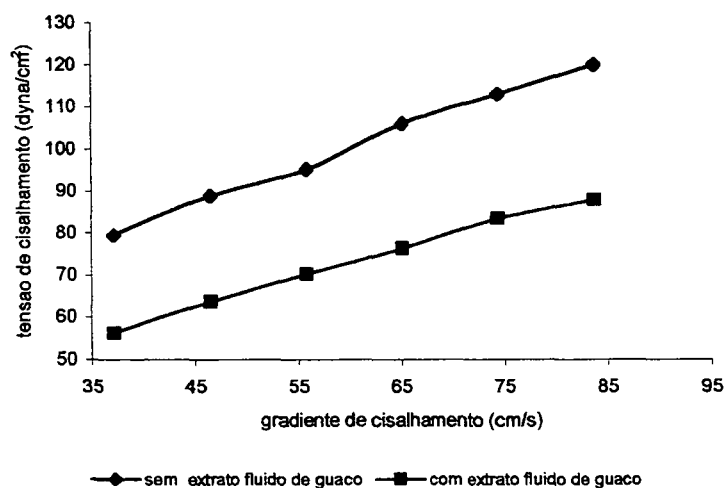
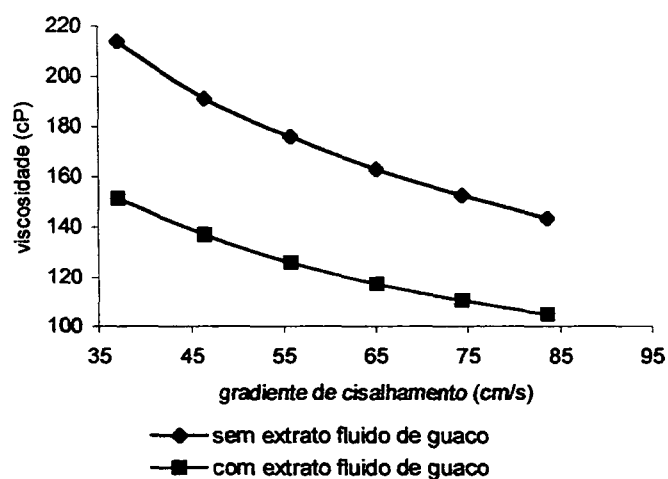


TABELA 9 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE NATROSOL 250HHR @ SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	VISCOSIDADE (η) (cP) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	VISCOSIDADE (η) (cP) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	213,8	151,3
50	46,5	191,0	137,0
60	55,8	175,8	125,8
70	65,1	162,9	117,1
80	74,4	152,5	110,6
90	83,7	143,3	105,0

FIGURA 8 - VALORES DA VISCOSIDADE DA DISPERSÃO COM NATROSOL 250HHR @ SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO



O comportamento reológico da dispersão de Natrosol 250HHR® em água sem e com adição de extrato fluido de guaco, apresentaram características semelhantes entre si quanto à variação da tensão de cisalhamento quando as dispersões foram submetidas a diferentes gradientes de cisalhamento, isto demonstra que o extrato fluido de guaco não alterou o comportamento reológico do polímero na água (tabela 8 e gráfico 7).

As literaturas citam que as dispersões de Natrosol apresentam um comportamento não newtoniano do tipo pseudoplástico (LABA,1993; WADE e WELLER,1994).

Analisando a tabela 9 e gráfico 8, verificou-se um decréscimo da viscosidade com a adição do extrato fluido de guaco.

5.1.4 Alginato de Sódio

TABELA 10 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	20,5	14,9
50	46,5	24,6	17,7
60	55,8	29,3	21,4
70	65,1	33,9	24,2
80	74,4	38,6	27,4
90	83,7	43,2	30,7

FIGURA 9 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DA DISPERSÃO DE ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM ADIÇÃO DE EXTRATO FLUIDO DE GUACO

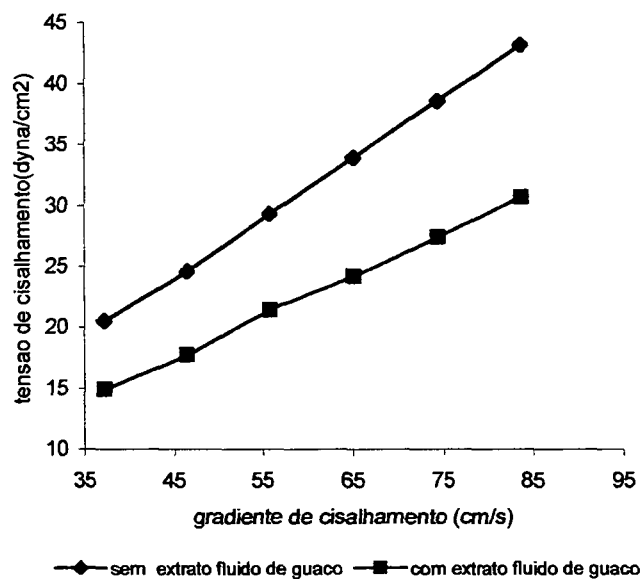
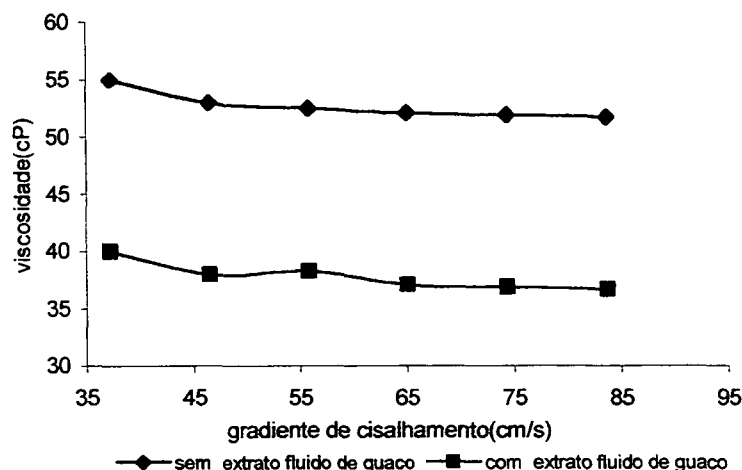


TABELA 11 - VALORES DE VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	VISCOSIDADE (η) (cP)	VISCOSIDADE (η) (cP)
		SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	55,0	40,0
50	46,5	53,0	38,0
60	55,8	52,5	38,3
70	65,1	52,1	37,1
80	74,4	51,9	36,9
90	83,7	51,7	36,7

FIGURA 10 - VISCOSIDADE DA DISPERSÃO DE ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO



O comportamento reológico das dispersões de alginato de sódio em água sem e com extrato fluido de guaco, demonstraram um aumento proporcional entre a tensão de cisalhamento e o gradiente de cisalhamento (tabela 10 e gráfico 9) que se assemelham aos fluidos newtonianos (gráfico 1).

Observou-se que a viscosidade das dispersões desenvolvidas sem e com extrato fluido de guaco diminuíram inicialmente com a aplicação de um gradiente de cisalhamento e após manteve-se praticamente constante à medida que se aumentou o gradiente de cisalhamento (tabela 11 e gráfico 10). Este comportamento é característico dos fluidos plásticos de Bingham (fluido não newtoniano) que têm como característica apresentar comportamento newtoniano a tensões de cisalhamento superiores ao limiar de resistência do polímero.

Este fato pode ser explicado pelas interações moleculares e concentração do polímero na solução. LABA, 1993, cita que a estrutura do alginato de sódio nas dispersões, é do tipo caixa de ovos, formado pela disposição espacial do ácido glicurônico com o íon cálcio resultando numa estrutura rígida, que necessita de uma força maior para romper quando o sistema é submetido ao gradiente de cisalhamento.

Em relação a adição de extrato fluido de guaco na dispersão em água com alginato de sódio, verificou-se que a viscosidade diminuiu numa pequena proporção (tabela 11, gráfico 10) comparativamente aos outros polímeros estudados.

5.2 ESTUDO DA REOLOGIA DAS FORMULAÇÕES

Estudou-se o comportamento reológico das formulações empregando a carboximetilcelulose sódica, média viscosidade (CMC) a 1,5%; goma xantana a 1,0%, Hidroxietilcelulose (Natrosol 250HHR®) a 0,5% e alginato de sódio a 1,0%.

5.2.1 Carboximetilcelulose sódica, Média Viscosidade (CMC)

TABELA 12 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	13,6	792,1	543,34
50	17,0	848,6	620,8
60	20,4	900,9	718,51
70	23,8	950,9	800,62
80	27,2	993,3	874,17
90	30,6	1029,0	928,05

FIGURA 11 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

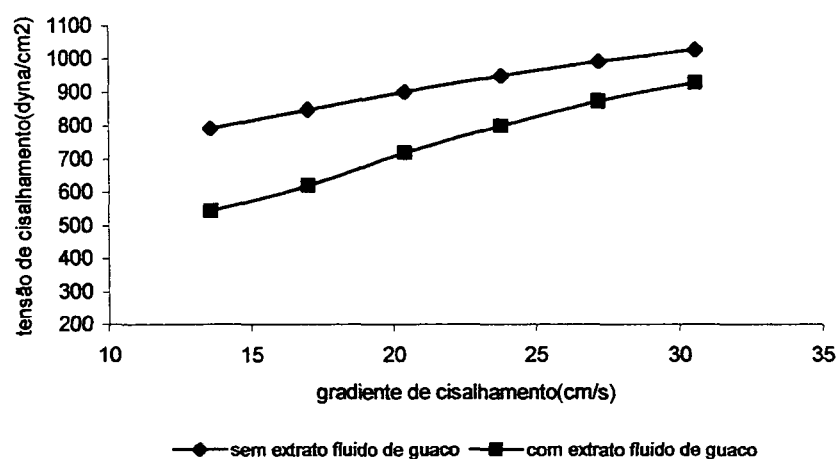
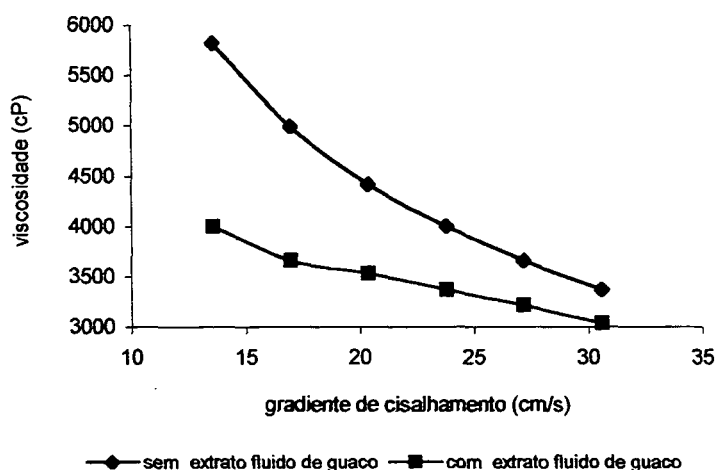


TABELA 13 - VALORES DE VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	VISCOSIDADE (η) (cP) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	VISCOSIDADE (η) (cP) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	13,6	5824,0	3995,0
50	17	4992,0	3652,0
60	20,4	4416,0	3522,0
70	23,8	3995,0	3364,0
80	27,2	3652,0	3214,0
90	30,6	3364,0	3034,0

FIGURA 12 - VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM CMC SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO



Neste estudo, não observaram-se mudanças no comportamento reológico das formulações desenvolvidas em relação ao das dispersões da CMC em água sem e com extrato fluido de guaco, ou seja, o comportamento reológico continuou sendo não newtoniano pseudoplástico (tabela 12 e gráfico 11). Entretanto, observou-se um incremento da viscosidade, que passou de 720cP (tabela 5) na dispersão sem extrato para 5824cP (tabela 13) na formulação igualmente sem extrato, no tempo zero (tabela 13). Verificou-se que o meio aquoso gelificou. Quando a amostra foi submetida a gradiente de cisalhamento, a viscosidade dinâmica (η) expressa em centipoise (cP), diminuiu conforme se expressa os materiais pseudoplásticos. O que se observa nesta situação é que tanto a glicerina quanto o sorbitol não foram satisfatórios no incremento da viscosidade com CMC, pois não houve uma

proximidade com as viscosidades das formulações elaboradas com sacarose (em torno de 180cP) ou com açúcar invertido (em torno de 300cP).

As referências consultadas citam que a glicerina e o sorbitol podem aumentar a viscosidade de um meio líquido, chamada de microviscosidade (PRISTA et al., 1992; WADE; WELLER, 1994; ANSEL et al., 1995).

Ao incorporar-se o extrato fluido de guaco na formulação, chamada de fórmula base, houve uma diminuição da viscosidade conforme demonstra a tabela 14, gráfico 12, mas não verificou-se modificações no comportamento reológico da formulação em relação às dispersões (tabela 6, gráfico 3), apenas mudanças nos valores.

5.2.2 Goma xantana

TABELA 14 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	142,8	137,6
50	46,5	148,3	155,3
60	55,8	154,4	167,9
70	65,1	163,2	160,4
80	74,4	162,3	155,3
90	83,7	173,0	151,6

FIGURA 13 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

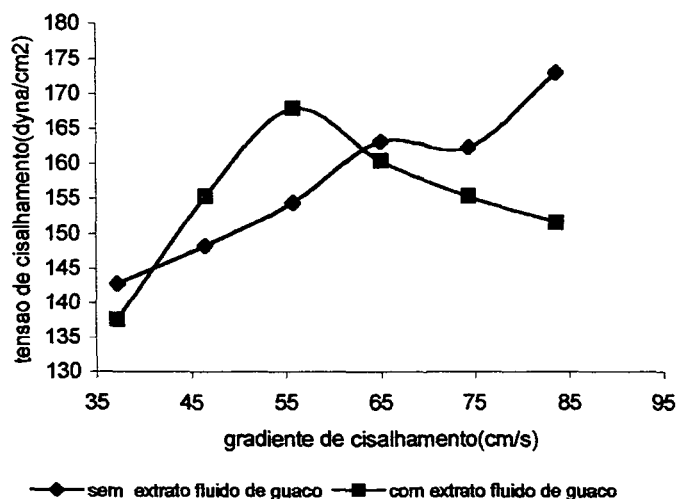
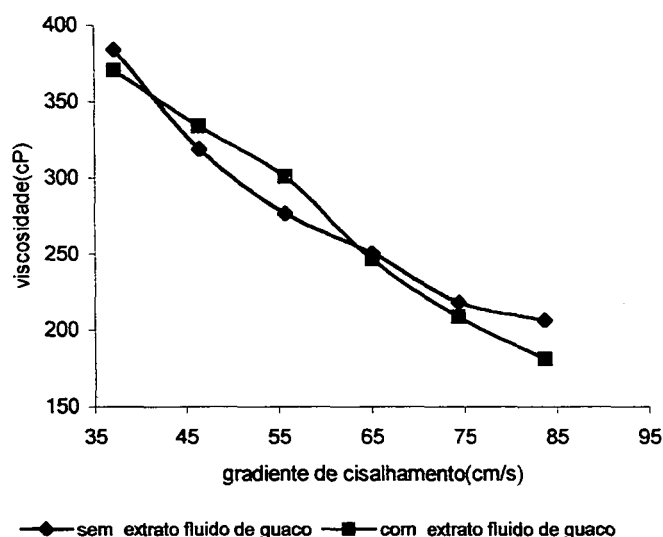


TABELA 15 - VALORES DE VISCOSIDADES DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	VISCOSIDADE (cP) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	VISCOSIDADE (cP) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	383,8	370,0
50	46,5	319,0	334,0
60	55,8	276,7	300,8
70	65,1	250,7	246,4
80	74,4	218,1	208,8
90	83,7	206,1	181,1

FIGURA 14 - VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO



A formulação base desenvolvida com goma xantana sem extrato fluido de guaco apresentou um comportamento reológico diferenciado em relação a dispersão deste polímero em água (tabela 6, gráfico 5) verificando-se um aumento da tensão de cisalhamento, seguida de uma diminuição brusca (tabela 14 e gráfico 13) e de um decréscimo acentuado da viscosidade (tabela 15 e gráfico 14). Observou-se deste modo, a influência dos edulcorantes e demais coadjuvantes farmacotécnicos. O extrato fluido de guaco também interferiu no sistema, verificando-se através do aumento irregular da tensão de cisalhamento em relação ao gradiente de cisalhamento (tabela 14 e gráfico 13) e alterações na viscosidade (tabela 15 e gráfico 14).

5.2.3 Hidroxietilcelulose (Natrosol 250 HHR®)

TABELA 16 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	TENSAO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	96,6	56,7
50	46,5	106,2	63,0
60	55,8	116,8	70,0
70	65,1	128,6	77,8
80	74,4	141,4	85,5
90	83,7	155,5	94,2

FIGURA 15 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

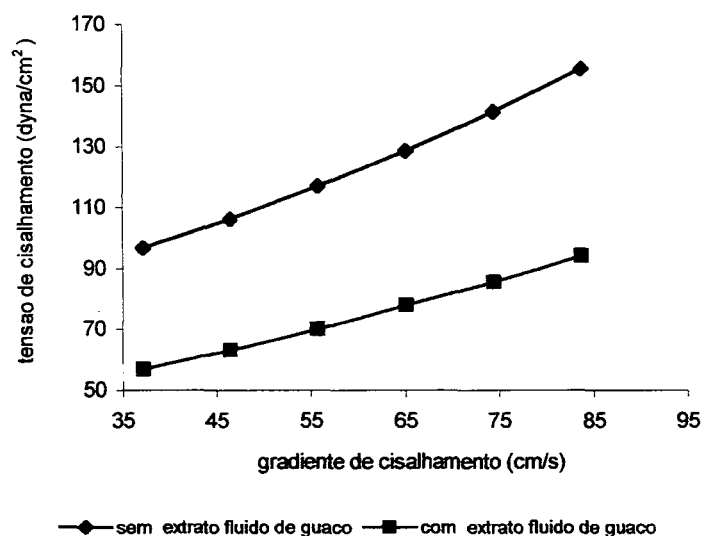
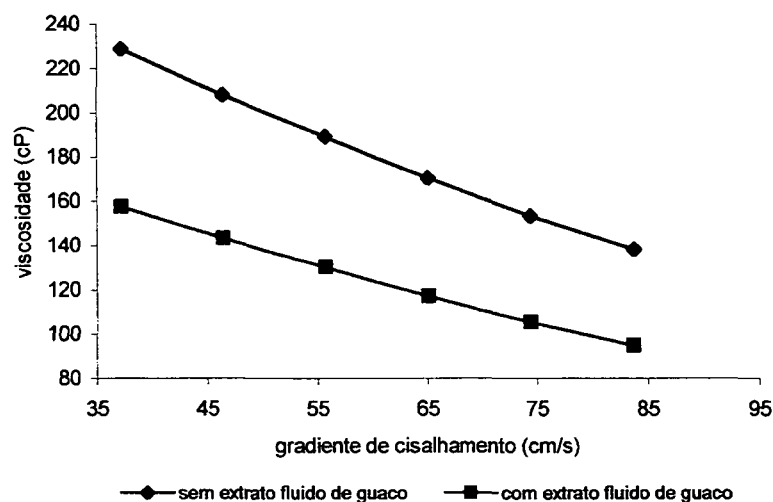


TABELA 17 - VALORES DE VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	VISCOSIDADE (cP) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	VISCOSIDADE (cP) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	228,7	157,3
50	46,5	208,0	143,0
60	55,8	189,0	130,0
70	65,1	170,1	117,0
80	74,4	153,0	105,3
90	83,7	137,8	94,7

FIGURA 16 - VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO



Analisando a formulação desenvolvida com Natrosol 250HHR® sem adição de extrato fluido de guaco (tabela 16 e gráfico 15) em comparação com a dispersão do mesmo polímero em água (tabela 9), verificou-se que houve um incremento da viscosidade demonstrando a influência dos coadjuvantes e da farmacotécnica na viscosidade final da formulação. O extrato fluido de guaco também interferiu na viscosidade, verificado pela diminuição desta (tabela 17 e gráfico 16).

O comportamento reológico observado foi semelhante entre as dispersões (tabela 8, gráfico 7) e as formulações (tabela 16, gráfico 15). Entretanto, verificou-se uma queda acentuada da viscosidade quando a amostra foi submetida ao cisalhamento (gráfico 16 e tabela 17).

5.2.4 Alginato de Sódio

TABELA 18 - COMPORTAMENTO REOLOGICO DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	TENSÃO DE CISALHAMENTO (dyna/cm ²) COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	21,9	16,7
50	46,5	26,0	20,0
60	55,8	30,2	22,8
70	65,1	34,9	26,0
80	74,4	39,5	29,3
90	83,7	43,7	32,5

GRÁFICO 17 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

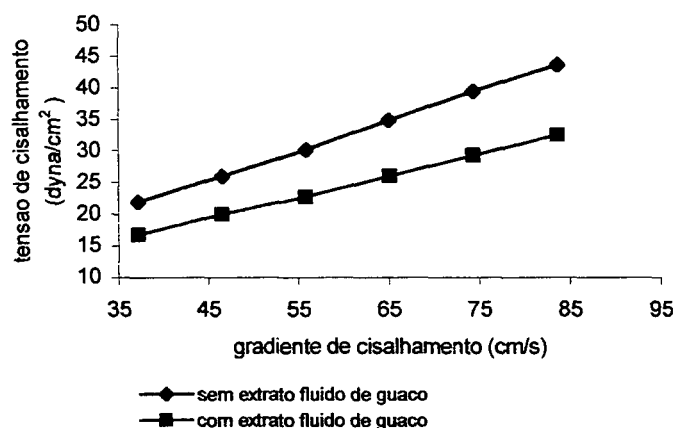
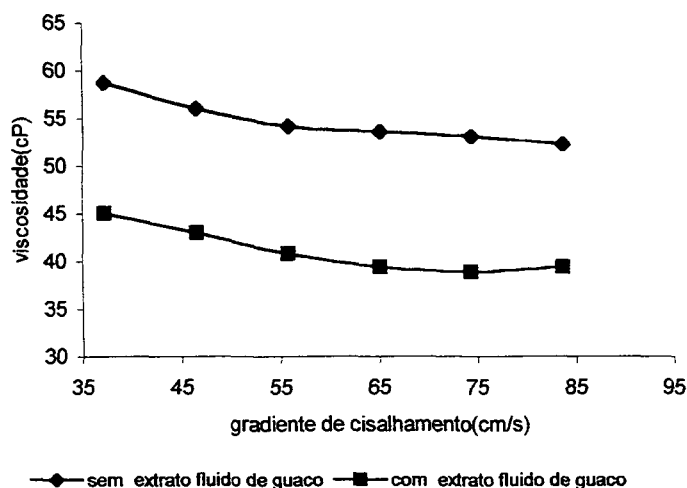


TABELA 19 - VALORES DE VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

VELOCIDADE (rpm)	GRADIENTE DE CISALHAMENTO (cm/s)	VISCOSIDADE (η) cP SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO	VISCOSIDADE (η) cP COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO
40	37,2	58,7	45,0
50	46,5	56,0	43,0
60	55,8	54,2	40,8
70	65,1	53,6	39,4
80	74,4	53,1	38,9
90	83,7	52,2	39,4

FIGURA 18 - VISCOSIDADE DA FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO



O comportamento reológico das formulações com o alginato de sódio a 1,0% (gráfico 17), foi semelhante ao das dispersões em que verificou-se um aumento proporcional entre a tensão de cisalhamento (gráfico 9), característica dos fluidos newtonianos, bem como, a viscosidade manteve-se constante com o aumento do gradiente de cisalhamento (gráfico 18).

5.3 ESTUDO DA ESTABILIDADE ACELERADA

Para o estudo da estabilidade acelerada das formulações com adição de extrato fluido de guaco empregou-se os seguintes polímeros, com suas respectivas concentrações: carboximetilcelulose sódica, média viscosidade (CMC), a 1,5%, goma xantana a 1,0%, Hidroxietilcelulose (Natrosol 250HHR®) a 0,5% e alginato de sódio a 1,0%

O estudo da estabilidade acelerada a curto prazo, possibilita a determinação de formulações mais estáveis entre as propostas para a produção de um produto farmacêutico (CARSTENSEN, 1980; MATEUS, 1999). Neste trabalho estabeleceu-se o período mínimo de 90 dias para o estudo das formulações submetidas às condições ambientais de armazenamento e 24 horas para o estudo no ciclo de temperaturas (-5°C, 40°C e temperatura ambiente). Esta metodologia permitiu a observação de algumas alterações nas formulações como o pH e a viscosidade.

Neste ensaio analisou-se as variações de pH (25°C) e viscosidade (25°C, 60 rpm) das formulações com os polímeros citados no item 4.1.3 adicionados de 10% de extrato fluido de guaco, em sua embalagem definitiva, nas condições ambientais, por período de 90 dias, no estudo de estabilidade acelerada.

5.3.1 ESTUDO DA ESTABILIDADE ACELERADA: VARIAÇÃO DO pH e VISCOSIDADE

5.3.1.1. C.M.C

TABELA 20 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA NAS CONDIÇÕES AMBIENTAIS, CMC

TEMPO (DIAS)	TEMPERATURA (°C)	pH	VISCOSIDADE (cP) 60 RPM
0	25	5,81	3552,0
7	25	5,84	1003,0
14	25	5,78	592,0
21	25	5,83	314,7
60	25	5,83	133,3
90	25	5,98	117,3

FIGURA 19 - DISPERSÃO DOS VALORES pH, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, CMC

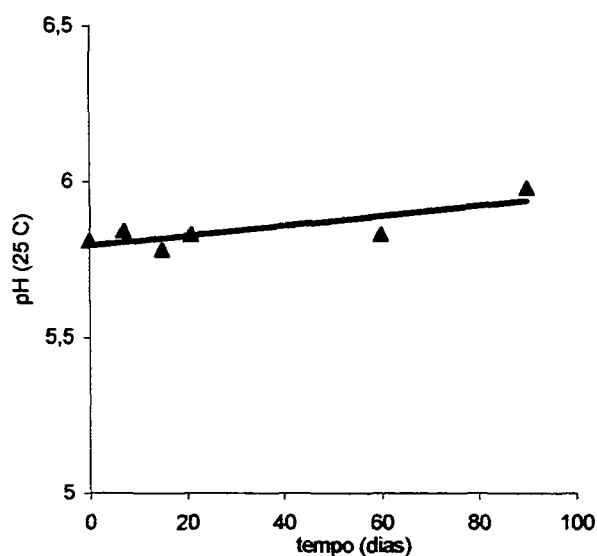
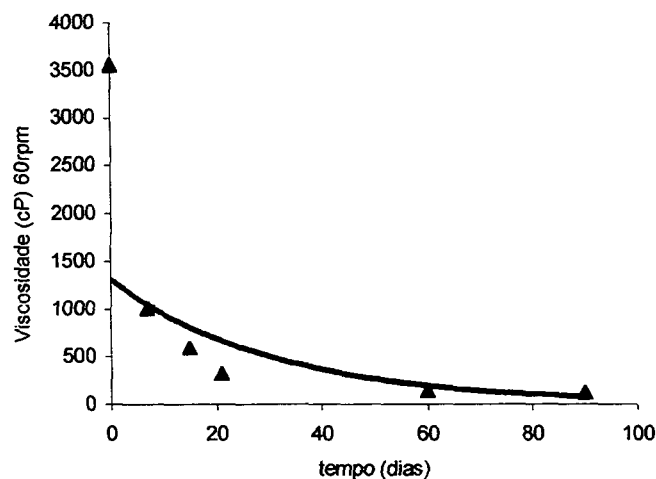


FIGURA 20 - DISPERSÃO DOS VALORES DA VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, CMC



Analisando a viscosidade (cP) da formulação com CMC no período e 90 dias no gráfico 20, verificou-se que houve uma correlação negativa entre o tempo (dias) e a viscosidade (cP), ou seja, à medida que o período de armazenamento aumentou, a viscosidade diminuiu.

Observando-se o gráfico 19 que representa a dispersão dos valores do pH, verificou-se uma correlação positiva entre o tempo (dias) e o pH, isto é, à medida que aumentou-se o tempo de armazenamento do produto o pH aumentou proporcionalmente no período.

5.3.1.2 – GOMA XANTANA

TABELA 21 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, GOMA XANTANA

TEMPO (dias)	T°C	pH	VISCOSIDADE (cP) 60 rpm
0	25	5,32	709,3
7	25	5,56	618,3
14	25	5,55	645,3
21	25	5,51	640
42	25	5,32	665,7
72	25	5,30	768

FIGURA 21 - DISPERSÃO DO pH, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, GOMA XANTANA

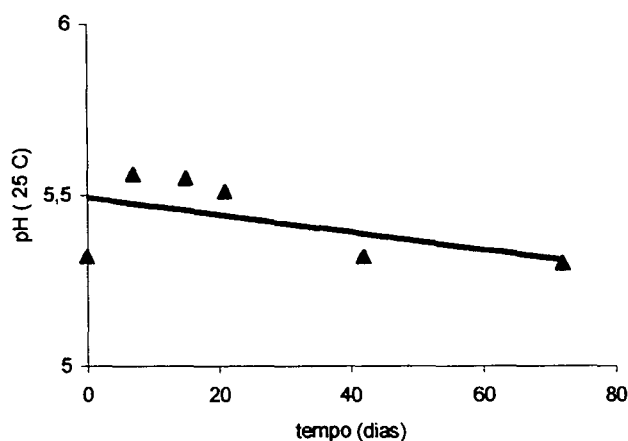
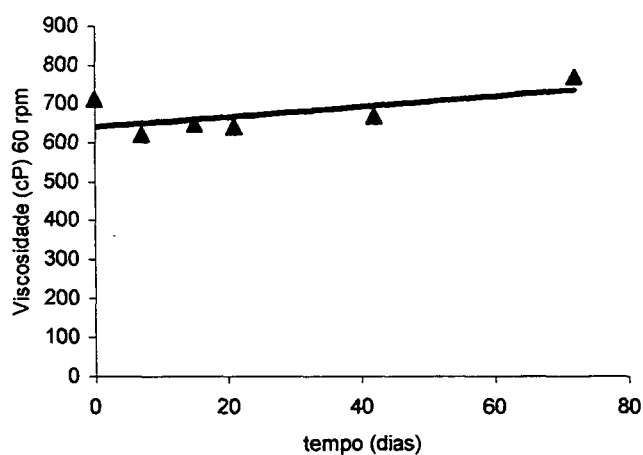


FIGURA 22 - DISPERSÃO DA VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, GOMA XANTANA



Analisando a dispersão dos valores de viscosidade da formulação com goma xantana no período de armazenamento, verificou-se uma correlação positiva entre o tempo (dias) e a viscosidade (cP), isto é, a viscosidade aumentou à medida que o tempo de armazenamento do produto aumentou (gráfico 22).

Em relação a dispersão do pH da formulação com goma xantana (gráfico 21), verificou-se que houve uma correlação negativa entre o tempo de armazenamento e o pH, isto é, o pH diminuiu com o aumento do período de armazenamento.

5.3.1.3 – NATROSOL

TABELA 22 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE, ESTUDO ACELERADO, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, NATROSOL

TEMPO (DIAS)	TEMPERATURA (°1)	pH	VISCOSIDADE (cP) 60 rpm
0	25	5,31	130
7	25	5,27	15,8
14	25	5,28	5,83
21	25	5,27	5,82
60	25	5,27	5,82
90	25	5,27	5,27

FIGURA 23 - DISPERSÃO DO pH, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, NATROSOL

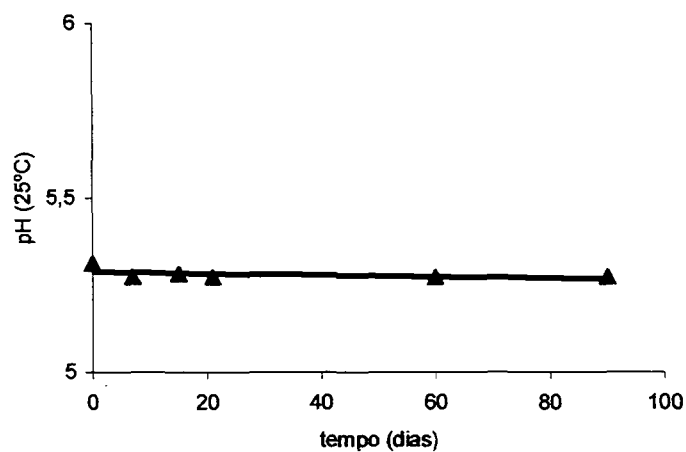
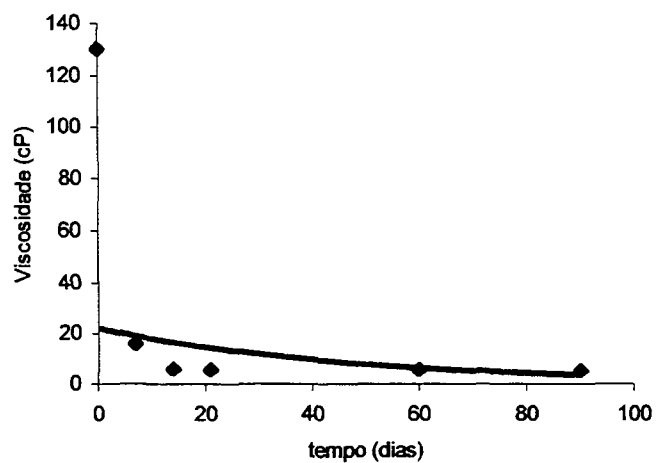


FIGURA 24 - DISPERSÃO DA VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, NATROSOL

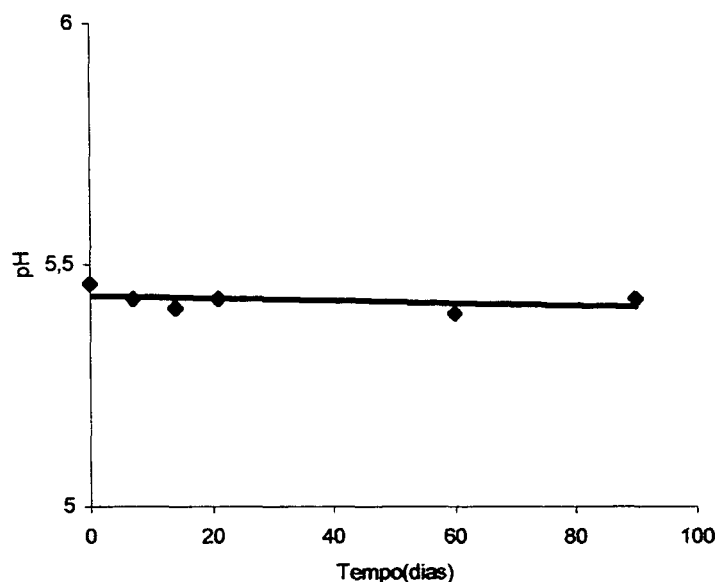


Analisando o gráfico 23, verificou-se que não houve correlação entre o pH e o tempo (dias), isto é, não observaram-se variações neste período, entretanto, no gráfico 24 houve uma correlação negativa entre o tempo (dias) a viscosidade diminuiu em grande proporção no período de 90 dias (tabela 22, gráficos 23 e 24). Esta diminuição da viscosidade, pode estar associada a agitação efetuada durante o preparo (cisalhamento excessivo) da formulação.

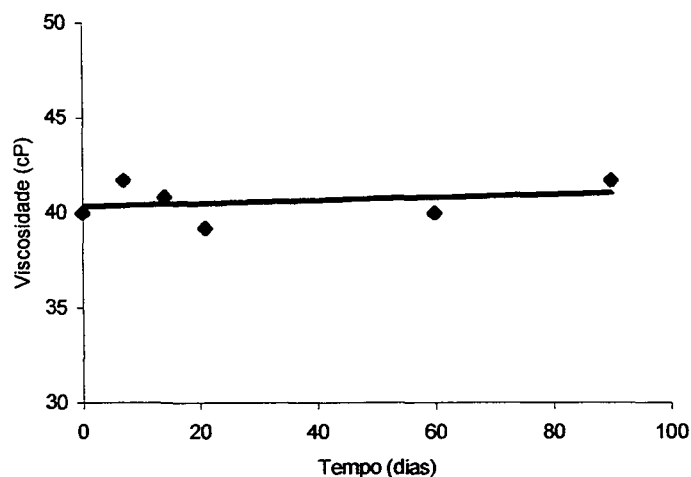
TABELA 23 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, ALGINATO DE SÓDIO

TEMPO (dias)	TEMPERATURA	pH	VISCOSIDADE (cP) 60 rpm
0	25	5,46	40
7	25	5,43	41,7
14	25	5,41	40,8
21	25	5,43	39,2
60	25	5,40	40
90	25	5,43	41,7

FIGURA 25 - VARIAÇÃO DO pH, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, ALGINATO DE SÓDIO



VARIAÇÃO DA VISCOSIDADE, ESTABILIDADE ACELERADA, CONDIÇÕES AMBIENTAIS, ALGINATO DE SÓDIO



Os gráficos 25 e 26 que representam a dispersão do pH e viscosidade (cP) respectivamente, não revelam uma correlação entre as variáveis, não verificou-se um aumento ou diminuição acentuado do pH e viscosidade (cP) com o passar do tempo. Este comportamento aproxima-se da proposta de desenvolvimento.

5.3.2 Estudo da Estabilidade Acelerada nos Ciclos de Temperaturas

As tabelas abaixo referem-se aos valores de pH (25°C) e de viscosidade (25°C), obtidos com as formulações em sua embalagem definitiva, submetidos aos ciclo de temperaturas comparativamente ao tempo zero, no estudo de estabilidade acelerada.

TABELA 24 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA, MÉDIA VISCOSIDADE, CMC COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

PARÂMETROS ANALISADOS	TEMPO ZERO	CICLO DE TEMPERATURAS
pH (25°C)	5,81	5,78
Viscosidade (cP)-25°C,60rpm	3552	154,2

TABELA 25 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

PARÂMETROS ANALISADOS	TEMPO ZERO	CICLO DE TEMPERATURAS
pH (25°C)	5,3	5,37
Viscosidade (cP) 25°C, 60 rpm	709,3	95,8

TABELA 26 - VALORES DE pH E VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

PARÂMETROS ANALISADOS	TEMPO ZERO	CICLO DE TEMPERATURAS
pH (25°C)	5,32	5,40
Viscosidade (cP) 25°C, 60 rpm	130	10,8

TABELA 27 - VALORES DE pH DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO A 1,0% COM ADIÇÃO DE 10% DE EXTRATO FLUIDO DE GUACO

PARÂMETROS ANALISADOS	TEMPO ZERO	CICLO DE TEMPERATURAS
pH (25°C)	5,46	5,46
Viscosidade (cP) 25°C, 60 rpm	40	120

Em relação às formulações com CMC a 1,5%, verificou-se que a viscosidade diminuiu significativamente de 3552 (cP) para 154,2 (cP) (tabela 24) e com Natrosol 250 HHR® a 0,5% de 130 (cP) para 10,8 (cP) (tabela 26) e houveram variações do pH proporcionalmente aos valores encontrados no período de armazenamento durante 90 dias.

Analisando os valores de viscosidade da goma xantana, (tabela 25) observou-se que a mesma diminuiu de 709,3 (cP) para 95,8 (cP) apresentando um comportamento diferente no armazenamento em que se verificou aumento e diminuição da viscosidade no decorrer do período (tabela 21). Este fato, demonstra que a goma xantana é um polímero no qual variações extremas de temperatura interferem na formação da rede polimérica das dispersões.

A formulação com alginato de sódio, apresentou um comportamento diferenciado quanto aos valores de viscosidade que variaram de 40 (cP) para 120 (cP) (tabela 27). GLIKSMAN, 1980 cita que o alginato de sódio pode ter um comportamento dilatante em algumas situações, devido a sua configuração estrutural e condições externas. Quando a formulação foi submetida a diferentes

temperaturas, o polímero modificou sua conformação estrutural originando um comportamento diferenciado. Neste caso observa-se que as condições de armazenamento devem ser criteriosamente estabelecidas para que não ocorra este tipo de alteração.

5.4. ESTUDO ORGANOLÉPTICO DAS FORMULAÇÕES

TABELA 28 - CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES COM CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA

ESTABILIDADE ACELERADA	CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS		
	Cor	Odor	Sabor
Tempo zero	castanho-transparente	baunilha	adocicado
Condições ambientais-90 dias	castanho-transparente	baunilha	adocicado
Ciclos de temperatura	castanho-transparente	baunilha	adocicado

TABELA 29 - CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA

ESTABILIDADE ACELERADA	CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS		
	Cor	Odor	Sabor
Tempo zero	Castanho-turvo	baunilha	adocicado
Condições ambientais-90 dias	Castanho-turvo	baunilha	adocicado
Ciclos de temperatura	Castanho-turvo	baunilha	adocicado

TABELA 30 - CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL COM ADIÇÃO DE EXTRATO FLUIDO DE GUACO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA

ESTABILIDADE ACELERADA	CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS		
	Cor	Odor	Sabor
Tempo zero	Castanho-transparente	baunilha	adocicado
Condições ambientais-90 dias	Castanho-transparente	baunilha	adocicado
Ciclos de temperatura	Castanho-transparente	baunilha	adocicado

TABELA 31 - CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADA

ESTABILIDADE ACELERADA	CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS		
	Cor	Odor	Sabor
Tempo zero	castanho	baunilha	adocicado
Condições ambientais-90 dias	castanho	baunilha	adocicado
Ciclos de temperatura	castanho	baunilha	adocicado

Comparando-se as características organolépticas das formulações no momento do preparo e no estudo de estabilidade acelerada, verificou-se que não houveram mudanças relativas a cor, sabor e odor demonstrando boa estabilidade dos coadjuvantes farmacotécnicos e do extrato fluido de guaco.

5.5. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS E OS PRODUTOS COMERCIAIS

5.5.1 Comparação da Reologia das Formulações Desenvolvidas com Produtos Comerciais

5.5.1.1 Carboximetilcelulose sódica (média viscosidade)

FIGURA 27 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES: COM CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA E EXTRATO FLUIDO DE GUACO

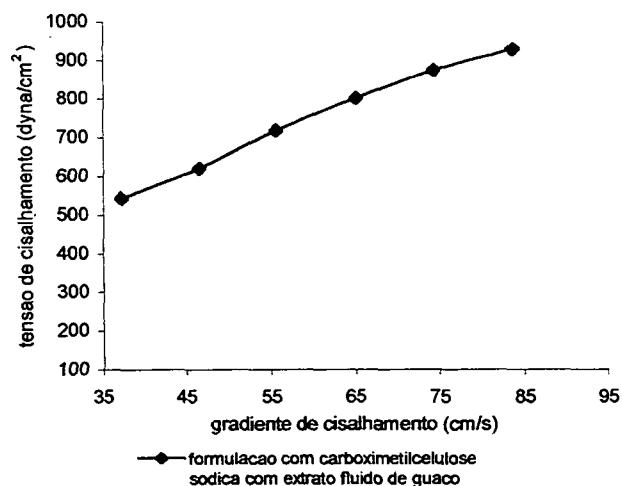


FIGURA 28 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®

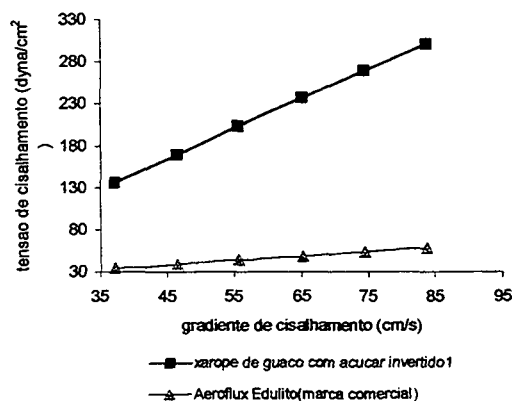


FIGURA 29 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM CARBOXIMETILCELULOSE E EXTRATO FLUIDO

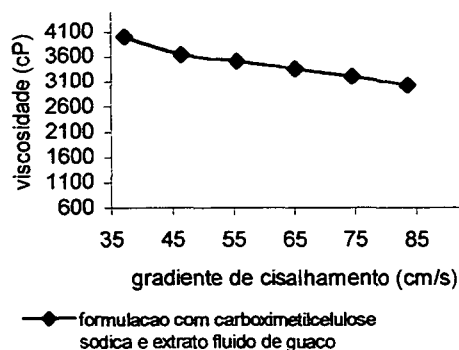
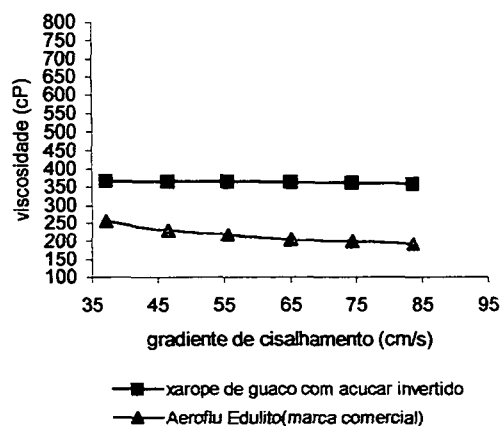


FIGURA 30 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®



Analisando-se o comportamento reológico e viscosidade das formulações comerciais em relação à desenvolvida com CMC, verificou-se que o produto Aeroflux edulito® aproximou-se do comportamento reológico do CMC (gráficos 27 e 28), e do comportamento da viscosidade (gráficos 29 e 30). Já o xarope de guaco com açúcar invertido, apresentou um comportamento newtoniano, verificado pelo aumento proporcional da tensão de cisalhamento em função do gradiente (gráfico 28) e a viscosidade manteve-se constante (gráfico 30).

5.4.1.2 Goma xantana

FIGURA 31 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA E EXTRATO FLUIDO DE GUACO

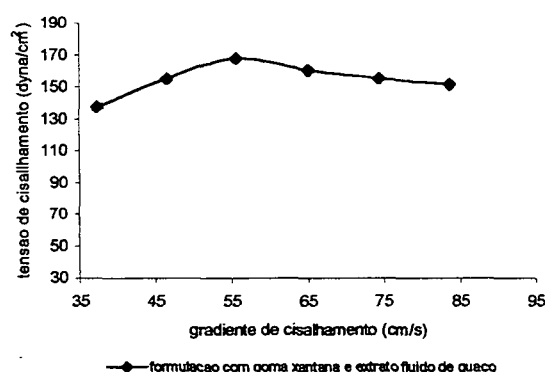


FIGURA 32 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLEX EDULITO®

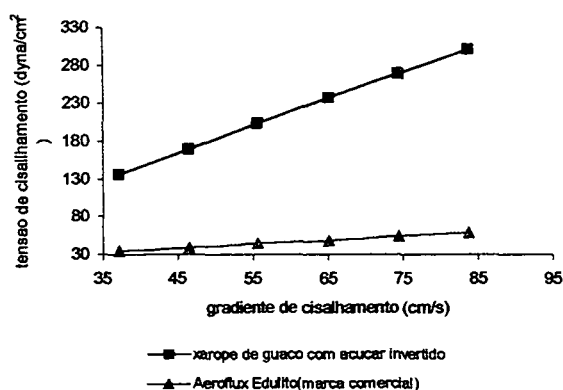


FIGURA 33 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES COM GOMA XANTANA E EXTRATO FLUIDO DE GUACO

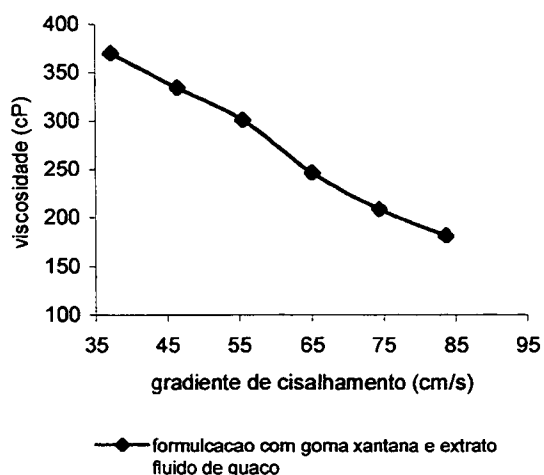
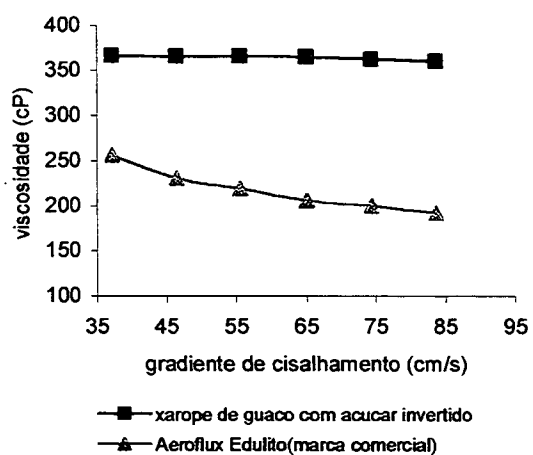


FIGURA 34 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®



Comparando-se o comportamento reológico da formulação com goma xantana e extrato fluido de guaco com as comerciais, verificou-se que a formulação desenvolvida apresentou um comportamento não newtoniano diferente da fórmula comercial isenta de açúcar que possui um reograma semelhante aos dos sistemas não newtonianos verificado através do aumento proporcional e diminuição da viscosidade em relação ao gradiente de cisalhamento (gráficos 33 e 34).

Comparativamente ao xarope de guaco com açúcar invertido, a formulação desenvolvida apresentou um reograma bem diferenciado, pois a fórmula comercial apresentou um reograma característico dos fluidos newtonianos verificados pelo aumento proporcional da tensão de cisalhamento e valores constantes da viscosidade quando a amostra foi submetida ao gradiente de cisalhamento (gráficos 31 e 32).

5.4.1.3 Hidroxietilcelulose (Natrosol 250HHR®)

FIGURA 35 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM NATROSOL 250HHR® E EXTRATO FLUIDO DE GUACO

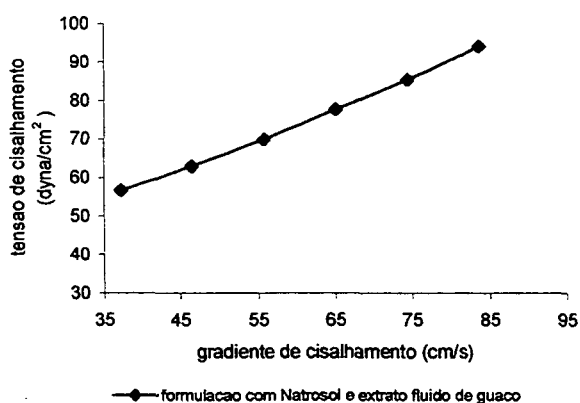


FIGURA 36 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®

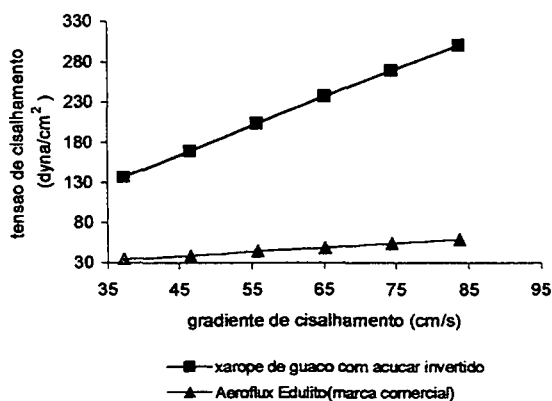


FIGURA 37 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES: NATROSOL 250 HHR® E EXTRATO FLUIDO DE GUACO

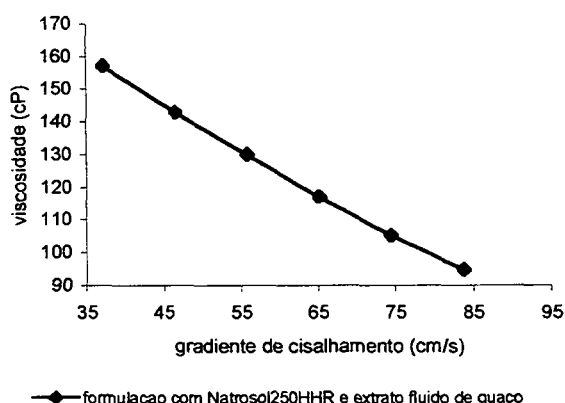
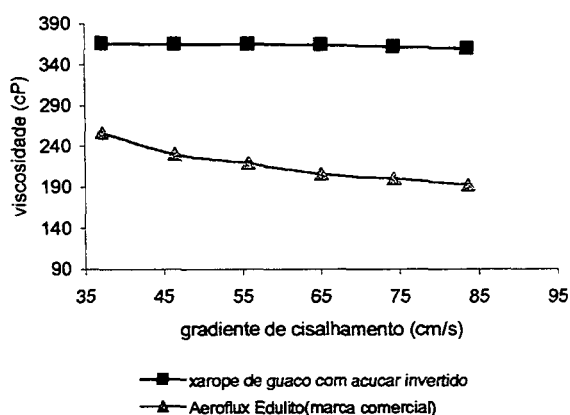


FIGURA 38 - REPRESENTA A VISCOSIDADE DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®



Avaliando-se a tensão de cisalhamento em relação ao gradiente de cisalhamento do reograma da formulação com Natrosol 250 HHR®, verificou-se que houve uma proporcionalidade em relação à fórmula comercial isenta de açúcar que não se verificou um aumento constante da tensão com o gradiente de cisalhamento (fluidos não newtonianos) e a viscosidade diminuiu (tipo pseudoplástico) (gráfico 35 e 37). Observando os valores da viscosidade da formulação com Natrosol, percebe-se que foram menores que a da fórmula comercial (gráfico 37 e 38) e a mesma diminuiu bruscamente quando foi submetida ao gradiente de cisalhamento que pode ter sido influenciado pela desorganização estrutural do polímero na formulação.

O reograma do xarope de guaco com açúcar invertido apresentou um aumento proporcional da tensão de cisalhamento quando a amostra foi submetida ao gradiente de cisalhamento em comparação com a formulação desenvolvida com Natrosol 250 HHR® e extrato fluido de guaco, bem como não houve variação na viscosidade (cP) (gráfico 35 e 36).

5.4.1.4 Alginato de Sódio

FIGURA 39 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DAS FORMULAÇÕES COM ALGINATO DE SÓDIO E EXTRATO FLUIDO DE GUACO

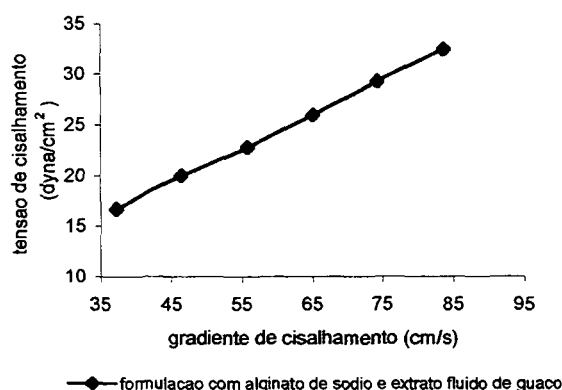


FIGURA 40 - COMPORTAMENTO REOLÓGICO DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®

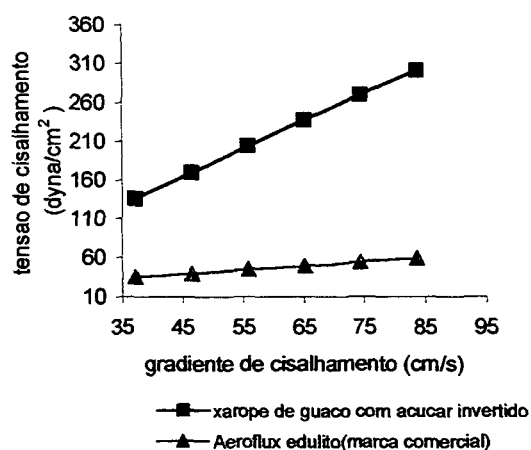


FIGURA 41 - REPRESENTA OS VALORES DE VISCOSIDADE DAS FORMULAÇÕES: ALGINATO DE SÓDIO E EXTRATO FLUIDO DE GUACO

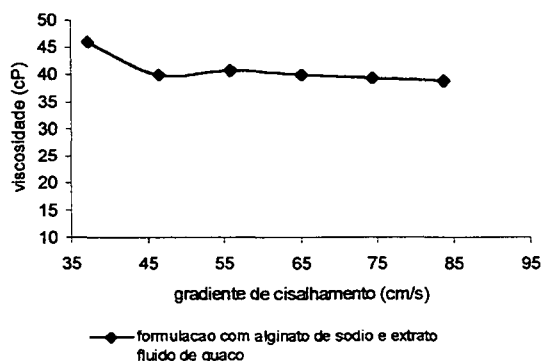
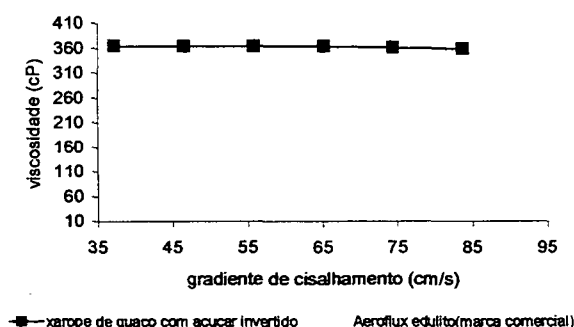


FIGURA 42 - REPRESENTA OS VALORES DOS PRODUTOS COMERCIAIS: XAROPE DE GUACO COM AÇÚCAR INVERTIDO E AEROFLUX EDULITO®



O comportamento reológico da formulação com alginato de sódio apresentou uma maior semelhança com o xarope de guaco elaborado com açúcar invertido em relação ao aumento proporcional da tensão de cisalhamento quando a amostra foi submetida ao gradiente de cisalhamento bem como a viscosidade manteve-se constante (figuras 41 e 42).

Um dado importante observado nos reogramas da formulação com alginato de sódio refere-se ao comportamento já descrito anteriormente como característico dos fluidos plásticos de Bingham em que o fluido possui uma resistência inicial para escoar e a partir do momento que se aplique uma força de cisalhamento superior, o material escoar e o comportamento passa a ser newtoniano.

Desta forma, de todas formulações analisadas a desenvolvida com alginato de sódio foi a que se apresentou mais próxima da formulação proposta que se assemelha ao xarope de guaco com açúcar invertido.

5.4.2 Comparação do pH entre as Formulações Desenvolvidas com os Produtos Comerciais, Xarope de Guaco com Açúcar Invertido

TABELA 32 - VALORES DE pH DAS FORMULAÇÕES

POLÍMEROS(CONCENTRAÇÃO)	TEMPERATURA DE LEITURA (°C)	pH FINAL DA FORMULAÇÃO
Carboximetilcelulose sódica(média viscosidade) a 1,5%	25	5,81
Goma xantana a 1,0%	25	5,32
Hidroxietilcelulose(Natrosol 250HHR®) a 0,5%	25	5,31
Alginato de sódio a 1,0%	25	5,46
Xarope de guaco com açúcar invertido	25	6,5
Fórmula comercial isenta de açúcar	25	5,46

Comparando-se o pH das formulações desenvolvidas com diferentes polímeros e extrato fluido de guaco, verificou-se que todos os valores aproximaram-se mais do produto comercial isenta de açúcar em relação ao do xarope de guaco com açúcar invertido.

As literaturas consultadas recomendam um pH entre 4-4,5 para o xarope com sacarose açúcar invertido (PRISTA et al., 1990; ANSEL et al., 1995; GENNARO, 1995; ALLEN, 2000). Deste modo como as formulações desenvolvidas com os polímeros se apresentaram com valor de pH superiores (5,31-6,50) sugere-se acidificações com soluções de ácido cítrico.

5.6 ESTUDO DA VARIAÇÃO DO pH DAS DISPERSÕES EM ÁGUA E NAS FORMULAÇÕES UTILIZANDO POLÍMEROS COM SUAS RESPECTIVAS CONCENTRAÇÕES: CMC A 1,5%, NATROSOL 250 HHR® A 0,5% E ALGINATO DE SÓDIO A 1,0%

TABELA 33 - VALOR DE pH OBTIDO NAS DISPERSÕES DOS POLÍMEROS SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

POLÍMERO CONC. (%)	TEMPERATURA DE LEITURA (°C)	pH (SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO)	pH (COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO)
Carboximetilcelulose sódica	25	7,01	5,98
Goma xantana a 1,0%	25	5,84	5,32
Natrosol 250HHR® a 0,5%	25	6,78	5,25
Alginato de sódio a 1,0%	25	5,65	5,44

TABELA 34 - VALOR DE pH OBTIDO NAS FORMULAÇÕES COM DIFERENTES POLÍMEROS SEM E COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO

POLÍMERO CONC. (%)	TEMPERATURA DE LEITURA (°C)	pH (SEM EXTRATO FLUIDO DE GUACO)	pH (COM EXTRATO FLUIDO DE GUACO)
Carboximetilcelulose sódica	25	6,54	5,81
Goma xantana a 1,0%	25	5,62	5,32
Natrosol 250HHR® a 0,5%	25	5,69	5,31
Alginato de sódio a 1,0%	25	6,15	5,46

Comparando-se o pH das dispersões aquosas sem adição do extrato fluido de guaco com as formulações bases desenvolvidas, verificou-se que houve uma diminuição do pH da maioria delas, exceto na desenvolvida com alginato de sódio que apresentou-se ligeiramente mais elevado (tabelas 36 e 37). A diminuição nos valores do pH foram devido a presença dos coadjuvantes farmacotécnicos como a solução alcóolica de mentol a 10%, metilparabeno (Nipagin®) que diminuem o pH (WADE; WELLER, 1994).

Quando adicionou-se o extrato fluido de guaco, tanto na dispersão como na formulação, observou-se um decréscimo do pH verificando a interferência do mesmo devido a constituição química do extrato. Analisando a composição química das folhas de *Mikania glomerata*, verificou-se que as características de alguns componentes são

ácidas OLIVEIRA et al., (1984), isolou das folhas de *Mikania glomerata* Spreng, alguns ácidos como o kaurenóico e o ácido cinamoilgrandiflorico.

A importância de se verificar o pH de produtos farmacêuticos, deve-se ao fato de que, o pH é um determinante importante da estabilidade de um fármaco propenso a decomposição hidrolítica (ALLEN, 1998). Para a maioria dos fármacos hidrolisáveis, o pH da estabilidade ideal tende ao ácido. Nas formulações desenvolvidas não verificou-se nenhuma alteração visual e nem presença de precipitado.

CONCLUSÃO

A carboximetilcelulose sódica (CMC) apresentou um comportamento não newtoniano na dispersão e formulação, entretanto houveram alterações na viscosidade com adição de extrato fluido de guaco bem como a viscosidade diminuiu e o pH alterou no estudo da estabilidade acelerada.

O goma xantana apresentou um comportamento não newtoniano na dispersão e formulação, entretanto houveram alterações no comportamento com a adição do extrato fluido de guaco e com os coadjuvantes farmacotécnicos, verificando-se alterações no pH e viscosidade no estudo de estabilidade acelerada.

A hidroxietilcelulose (Natrosol 250 HHR®), apresentou um comportamento não newtoniano tipo pseudoplástico na dispersão e formulação, mas houve um decréscimo da viscosidade com adição de extrato fluido de guaco e no estudo de estabilidade acelerada.

O alginato de sódio apresentou um comportamento plástico de Bingham, característico dos fluidos newtonianos, com viscosidade constante na dispersão e formulação, bem como não houveram alterações no pH e viscosidade no estudo de estabilidade acelerada.

As características organolépticas não se alteraram no estudo de estabilidade acelerada.

No estudo comparativo com as formulações comerciais, verificou-se que as com o alginato de sódio aproximaram-se mais do xarope de guaco com açúcar invertido.

REFERÊNCIAS

- ANVISA, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Resolução - RDC N.º 17 de 24/02/2000.
- ALBANOZ M. **Medicina tradicional herbaria**. Caracas: Instituto Farmacoterapêutico Latino, 1995. 564p.
- ARRUDA, M. A. S. Atividade antiinflamatória da *Mikania glomerata* Sprengel. (guaco). In: EVINICI, 8, 2000. Curitiba **Anais**. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, 2000.
- AVILA, de A. G.; ATTIAS de G.D.; LEON de P.G. estudo comparativo de las propiedades viscosantes de los exudatos gomosos de laguncularia racemosa y acacia senegal. **Revista Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela**, Caracas, v. 61, n. 1, p.16-20, 1998.
- ALLEN, LV. JR. **The Art, Science, and Technology Pharmaceutical Compounding**. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 1998.
- ALLEN, LV. JR. Agentes de viscosidade. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 2, n. 6, p. 216-226, nov./dez. 2000.
- ANSEL, H.; ALLEN, JR; POPOVICH, NG. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. U.S.A Williams e Wilkins. 6 ed., 514p., 1995.
- ANSEL, H.; ALLEN, JR; POPOVICH, N. G. **Farmacotecnica-formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6 ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- BALMACEDA, E.; RHA, C.; HUAN, G.F. **Rheological proprieties of hydrocolloids**. Journal of Food Science, Chicago, 38(7):1169-1179, 1973.
- BASSANI, Valquiria, L. et al. *Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de Mikania glomerata Sprengel (Asteraceae), guaco*. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 36, n. 1, jan./jun., 2000.
- BOLETIM AQUALON. Toxicological data. Disponível na Internet.
<<http://www.herc.com/aqualon/personal%5Fcare/pc%5Fuslit/t101g.html>> acesso em: 01 nov.2001.
- BOLETIM KELCO Techinal literature: gums xantana - natural biogum for scientific water control. Division of Merck @ COINC., 3º ed, 1991.
- BONFIM, José, R. **A construção da Política de Medicamentos**. São Paulo, Hucitec-Sobravime, 1997, 383p.
- BONFIM, José R. et al. IN Silva, A L. **Propostas da Coordenação Nacional de Fitoterapia em Serviços Públicos A construção da Política de Medicamentos**. São Paulo: Hucitec - Sobravime, 1997.
- BURI, P. Disponibilização dos princípios ativos no organismo a partir das formas farmacêuticas destinadas à administração por via oral. In: LE BLANC P. P.; AIACHE, J. M.; BESNER, J. G.; BURI, P.; LESNE, M. I. **Tratado de biofarmácia e farmacocinética**. Lisboa: Instituto Piaget, 1999.

CAMPOS. **Quanto custa a asma?** Pulmão,Rj V 6, p41-49,1997.

CARSTENSEN,J.T. **Drug Stability: principles and practices**, 2 ed,v.68, New York, Marcel Dekker Inc,1995.

CARVALHO, F. V. **Determinação de algumas características reológicas do leite adicionado de goma xantana e/ou glucomanan**. São Paulo, 1984. Tese para obtenção do título de mestre em Engenharia de Alimentos, Escola Politécnica da USP.

COIMBRA, R. **Notas de fitoterapia**. Rio de Janeiro: L. C. S. A.; 1942. 288p.

CORREA, L. C. S.; HETZEL, J. L. **Asma brônquica (manejo clínico)**. Porto Alegre.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. **Chemical Stability of Pharmaceutical: A Handbook for Pharmacist**. 2.ed. New York: John Willes e Sons, 1986.

CRUZ, G.L. **Dicionário das plantas úteis no Brasil**. 3.ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1985. 599p.

DARCY, R.L. **Manual de farmacologia, terapêutica e toxicologia**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993, 543p.

DEPARTAMENT OF HEALTH AND SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 21 CFR, PORT 328. Over-the-counter drug products intended for oral ingestion the contain alcohol;final rule. Rockville, M. D.: Food and Drug Administration.Federal Register. March 13, 1995; 60(48).

DI STASI, L. C.; HIRUMA, C. ^a; SANTOS, C. M.; GUIMARAES, E. M. **Plantas Medicinais da medicina popular no município de Botucatu-SP**, In: Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 13 Fortaleza, 1994, livro de resumos-Fortaleza: CNPq, 1994. Res. 320.

FRANCHI, S. M. **Contribuição ao estudo farmacognóstico da folha de *Mikania glomerata* Sprengel, Asteraceae**. Curitiba, 2000. Tese para obtenção do título de Mestre, Área de plantas medicinais e tóxicas, Setor de Ciências Biológicas da UFPR, 2000.

FIERRO, I. M. S.; LOPES, C. S.; MOURA, R. S.; FIDALGO, C. B. Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*. **J. Ethnopharmacology**, v. 66, p.19-24,1999.

FISZMAN, S. M.; COSTELL, E.; DURAN, L. El comportamiento reológico de lps geles de hidrocolóides. Relacion com su composicion y estructura. **Revista de Agricultura y Tecnologia de Alimentos**, Valencia, 24(2):177-190, 1984.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamenntos da terapêutica racional**. 2. ed. Guanabara Koogan, Rj, 678p, 1998.

GENNARO, A. R. **Regminton: the Science and Practice of Pharmacy**. Pennsylvania: Mack Publishing Company.19.ed., v.2, 1995.

GLIKSMAN, M. **Food hydrocollids**. v. 1. Florida: CRF Press,1980.

HARDMAN, J. G; LIMBERD, LE; GILMAN, A. G.; **GOODMAN & GILMAN: The Pharmacology Basis of therapeutics**;10_{th} Edition; MacGraw- Hill; international Edition, 2001.

HAASE, M.; MCGINITY. Carbomer. In: WADE, A.; WELLER, P. J. **Pharmaceutical Excipients: Handbook**, 2. ed., Washington: American Pharmaceutical Association,1994, 407-408.

HETZEL, J.L. SILVA, L.C.C. PALOMBINI, B.C, VILLANOVA, C.A, PALOMBINI, C.O, ARAÚJO, B. **Vias aéreas superiores. Asma bronquica manejo clínico** Porto Alegre ArtMed, 233pg, 1998.

JATO, J.L.V. **Tecnologia Farmacêutica, Formas farmacêuticas**, Editorial Síntese, S.A. II vol, 591pg, 1997.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1995, 854p.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997.

LABA, D. **Rheological properties of cosmetics and toiletries**. New York: Marcel Dekker, p.9-31. 1993

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, J.L. KANING, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa, Fundação Calouste-Guilberkian. 20 ed. II vol, 1517pg, 2001.

LAPORTE, J.R. et al. **Epidemiologia do medicamento**. Princípios gerais. São Paulo, Hucitec. 1989. 264p.

LEBLANC, P.P; AICHE, J.M; BESNER, J.G; BURI, P; LESNE, M.I. **Tratado de biofarmácia e farmacocinética**. Lisboa, Instituto Piaget, 1999.

LEITE, R.M.G., SOUZA, C.L., SILVA, M.A., KALYNE, A L., MATOS, J.F., VIANNA, G.S.B. **Estudo farmacológico comparativo de Mikania glomerata Sprengel (guaco) e Justicia pectoralis Jacq. (anador) e Torresea cearensis Fr. (cumarú)**. **Revista Brasileira de Farmácia**, São Paulo, v.74, n.01, p.12-15, 1993.

LUCAS, V. **Estudo farmacognóstico do guaco**. Ver. Flora Med, Rio de Janeiro, V.9, p.101-132, 1942.

MATZ, S.A. **Food texture** Westport, AVI, 286p., 1962.

MARTINDALE: **The Extra Pharmacopeia, Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and prepared in the Society's Department of Pharmaceutical Sciences**, London, 29 ed, 1989.

MATHEUS, B.R. **Regulatory Aspects of Stability Testing in Europe**. Drug Development and Industrial Pharmacy, New York, v.25, n.7859-865, 1999.

MITCHEL, R. **Rheology of Gels**. **Journal of Texture Studies** Dordrecht, 7, p 313-339, 1976.

NASH, R.A. **Sorbitol**. In: WADE, A; WELLER, P. **J. Pharmaceutical Excipients: Handbook**, 2ªed, Washington: American Pharmaceutical Association, 1994. 407-408.

NUNES, D.S. **Desenvolvendo novos produtos a partir de tecnologias tradicionais: fitoterápicos e fitofármacos**. **Revista Racine**, São Paulo, p. 56-61, março-abril, 1998.

OLIVEIRA, F; ALVARENGA, A.M.; AKISUE, G; AKISUE, M. K. **Isolamento e identificação de componentes químicos de Mikania glomerata Spreng e de Mikania laevigata Schult Bip. ex Baker**. **Revista de Farmácia e Bioquímica da USP**, São Paulo, v.20, n.2, p.169-183, 1984.

OLIVEIRA, F; OGA, S; AKISUE, G; AKISUE, M.K. **Parâmetros físicos e químicos e efeito anti-edema dos extratos fluidos de guaco (Mikania glomerata Sprengel) e de guaco do mato (Mikania laevigata Schult Bip. ex Baker)**. **Revista de Farmácia e Bioquímica da USP**, São Paulo, v.25, n.1/2, p.50-54, 1985.

- OLIVEIRA, F; OGA, S; AKISUE,G; AKISUE,M.K. **Fundamentos de farmacobotanica**. São Paulo: Atheneu,1989.p149.
- PANIZZA,S. **Plantas que curam: cheiro de mato**. São Paulo,IBRASA,1997.P.117-118.
- PACIORNIK, E.F. **A planta nossa de cada dia**. 2.ed. Curitiba: Copygraf, 1990. 92p.
- PEREIRA, S.M. *Ocorrência de acidentes tóxicos com plantas*. **Infarma**, Brasília, p.16-19. nov/dez.1992.
- PRISTA, N. L.; ALVES, A.; POPOVICH, N. G. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica**. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulberkian, v. 3, 1990.
- PRISTA, N. L.; ALVES, A.; POPOVICH, N. G. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica**. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulberkian, v. 1, 1992.
- SCHOTIK,D.C. Estabilidade de formulações líquidas de uso oral. **Internacional of Pharmaceutical Compounding** ed. Brasileira, vol 3.nº4 julho/agosto-2001.
- SILVA, R. A. D. **Pharmacopeia dos Estados Unidos do Brasil**. São Paulo: Companhia Editorial Nacional, 1929. 1149p.
- SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 2.ed. Santa Catarina: UFSC, 2000, 821p.
- SCHRAMM. **A practical approach to rheology and rheometry**. Germany: Gebrueder HAAKE GmbH, 1994.
- TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Herbarium compendio de fitoterapia**. 5.ed. Curitiba: Herbarium, 1995.
- TRENTINI, A. M. M. A Auto Regulamentação de Fitoterápicos. In: BONFIM, José, R. A **construção da política de medicamentos**. São Paulo: Hucitec- Sobravime, 1997.
- VILEGAS,J.H.ENDERSON,L.FERNANDO,M. Determination of Kaurenoi acid in Mikania glomerata Sprengel(guaco) leaves by capillarity gas chromatography. **Phytchemical.Analitical**. Chischester,v.8,n.2,p74-77,1997.
- VILEGAS, J. H. Y; MARCHI, E.; LANÇAS, F.M. Extration of low-polarity compounds (with emphasis on coumarin and kaurenoic acid) from Mikania glomerata (guaco) leaves. **Phytchemical. Analitical**. Chischester v. 8, n. 2, p.266-270, 1997.
- UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, Inc: **The United States Pharmacopeia**, XXIII, the National Formulary, 18, Rockville, MD, Janeiro, 1995
- UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, Inc: **The United States Pharmacopeia**, XXIV, the National Formulary, 19, Rockville, MD, 1999.
- WADE, A.; WELLER, P. J. **Pharmaceutical Excipients: Handbook**. 2. ed., Washington: American Pharmaceutical Association, 1994.
- WORTHINGTON, H. Propilenoglicol. In: WADE, A.; WELLER, P. J. **Pharmaceutical Excipients:Handbook**, 2.ed., Washington: American Pharmaceutical Association, 1994.407-408.
- WHO. Comitê de Expertos de la OMS, aplicacion del análises de sistemas, serie de informes técnicos, n 596, Organizacion Mundial de la Salud, Genebra, 1977.